Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

NACHWEIS VON HLA-ANTIGENEN UND HLA-UNABHÄNGIGEN LEUKOCYTENANTIGENEN AUF MENSCHLICHEM NIERENGEWEBE MIT HILFE MONOKLONALER ANTIKÖRPER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

CORNELIA HAUG
aus Reutlingen

1984

LIBRARY

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

NACHWEIS VON HLA-ANTIGENEN UND HLA-UNABHÄNGIGEN LEUKOCYTENANTIGENEN AUF MENSCHLICHEM NIERENGEWEBE MIT HILFE MONOKLONALER ANTIKÖRPER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

CORNELIA HAUG
aus Reutlingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Bockhorn

Meinen Eltern, die mir mein
Studium ermöglichen, in Liebe
und Dankbarkeit gewidmet.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung III der Medizinischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen erstellt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. G.A. Müller und Herrn Prof. Dr. med. T. Risler für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung des Manuskripts.

Für die Hilfsbereitschaft und die stets freundliche Betreuung während der experimentellen Arbeiten danke ich Frau Dr. med. C. Müller und Herrn Dr. med. G.A. Müller sehr herzlich.

Frau Heidrun Wahl danke ich für die Anfertigung der Photographien.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Bedeutung des Immunsystems für Erkrankungen der menschlichen Niere	1
1.2.	Nierentransplantatabstoßung	1
1.3.	Das HLA-System	2
1.4.	Exprimierung von HLA-Antigenen auf der Niere	4
1.5.	HLA-unabhängige Leukocytenantigene	4
1.6.	Ziel der Arbeit	5
2.	MATERIAL UND METHODE	6
2.1.	Untersuchtes Gewebe	6
2.2.	Geräte	7
2.3.	Chemikalien	7
2.4.	Monoklonale Antikörper	8
2.4.1.	Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper	8
2.4.2.	Monoklonale Antikörper gegen MHC-Antigene	9
2.4.2.1.	Monoklonaler Antikörper gegen MHC-Klasse-I-(HLA-ABC-) Antigene - Tabelle 1	9
2.4.2.2.	Monoklonale Antikörper gegen MHC-Klasse-II-Antigene - Tabelle 2	10
2.4.3.	Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf myeloischen Zellen - Tabelle 3	11
2.4.4.	Monoklonale Antikörper gegen T-Zell-Antigene - Tabelle 4	12
2.4.5.	Monoklonale Antikörper gegen Monocyten-Antigene - Tabelle 5	13

Seite

2.4.6. Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf Zellen der Hämatopoese - Tabelle 6 14

2.4.7. Monoklonaler Antikörper gegen eine gemeinsame Antigendeterminante auf T-Zellen und myeloischen Zellen - Tabelle 7 15

2.5. Methode 16

2.5.1. Herstellung von Gefrierschnitten 16

2.5.2. Immunperoxidasefärbung 16

3. ERGEBNISSE 18

3.1. Exprimierung von HLA-ABC-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 18

Tabelle 8 19

Tabelle 9 20

3.2. Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 21

Tabelle 10 23

Tabelle 11 24

3.3. Expression von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 25

Tabelle 12 26

Tabelle 13 27

3.4. Reaktion von Antikörpern gegen T-Zell-Antigene mit 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 28

Tabelle 14 29

Tabelle 15 30

3.5. Exprimierung von Monocyten-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 31

Tabelle 16 32

Tabelle 17 33

Seite

3.6. Reaktion zweier Antikörper gegen Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen mit 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 34

Tabelle 18 35

3.7. Exprimierung eines T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen Antigens auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren 36

Tabelle 19 37

4. DISKUSSION 38

4.1. Expression von HLA-ABC-Antigenen auf normalen menschlichen Nieren und abgestoßenen Transplantatnieren 38

4.2. Lokalisation von MHC-Klasse-II-Antigenen in gesundem menschlichem Nierengewebe und abgestoßenen Transplantatnieren 39

4.3. Exprimierung von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf Rundzellen und Tubuluszellen in normalem und abgestoßenem Nierengewebe 44

4.4. Reaktion von Antikörpern gegen T-Zell-Antigene mit normalem Nierengewebe und abgestoßenen Transplantatnieren 45

4.5. Exprimierung von Monocyten-Antigenen in normalen und abgestoßenen Nieren 46

4.6. Reaktion zweier Antikörper gegen Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen mit normalen und abgestoßenen Nieren 47

4.7. Exprimierung eines T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen Antigens auf normalem und abgestoßenem Nierengewebe 47

4.8. Klinische Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse 47

5. ZUSAMMENFASSUNG 49

6. LITERATURVERZEICHNIS 51

ANHANG: Abbildungen

1. EINLEITUNG

1.1. Bedeutung des Immunsystems für Erkrankungen der menschlichen Niere

Das Immunsystem spielt in der Pathogenese glomerulärer, tubulärer und interstitieller Nephritiden sowie bei der Nierentransplantatabstoßung eine wesentliche Rolle (DIXON, 1968; WILSON and DIXON, 1973, 1974a, 1974b, 1976, 1979; REES et al., 1978; ALBINI et al., 1979; FISH and MICHAEL, 1979; HUSBY et al., 1981; MÜLLER et al., 1981b; FILLIT and ZABRISKIE, 1982).
Dabei können sowohl körpereigene Substanzen, wie beispielsweise die DNA oder Antigene der glomerulären Basalmembranen, als auch exogene Antigene eine Immunantwort des Körpers auslösen. Zu den exogenen Antigenen gehören virale und bakterielle Antigene, Pharmaka und andere chemische Stoffe (zum Beispiel Schwermetalle) sowie körperfremde Gewebsmerkmale im Rahmen von Organtransplantationen. Durch diese verschiedenen Antigene können humorale und zelluläre Immunmechanismen induziert werden, die dann zu einer schweren Schädigung des Nierengewebes führen.

1.2. Nierentransplantatabstoßung

Die bei der Nierentransplantatabstoßung ablaufenden humoralen und zellulären Abstoßungsreaktionen sind gegen HLA-Antigene, ABH-Antigene und weitere, großenteils noch nicht näher identifizierte, Antigene gerichtet.

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, daß die Transplantatprognose unter anderem von der Übereinstimmung der Gewebsmerkmale von Spender und Empfänger abhängt. Die besten Erfolge werden daher bei eineiigen Zwillingen und HLA-identischen Geschwistern beobachtet (PERSIJN et al., 1978; TERASAKI et al., 1978). Die Überlebenszeit von Spendernieren fremder oder verwandter Personen kann durch eine optimale Spenderauswahl wesentlich verlängert werden. Dabei ist vor allem die Identität von HLA-D/DR-Antigenen und MT/MB-Antigenen von entscheidender Bedeutung. HLA-D/DR- und MT/MB-kompatible Transplantate haben

gegenüber HLA-ABC-identischen Transplantaten eine signifikant bessere Prognose (ALBRECHTSEN et al., 1978; TING and MORRIS, 1978, 1980a; MÜLLER and WERNET, 1979; DUQUESNOY et al., 1980c; MOEN et al., 1980; MÜLLER et al., 1980, 1983b; OPELZ and TERASAKI, 1980; TING et al., 1980b; GOEKEN et al., 1981; THORSBY et al., 1981).

1.3. Das HLA-System

Die Entdeckung des HLA-Systems (HLA = Human Leukocyte Antigen) geht auf DAUSSET zurück, der 1954 feststellte, daß das Serum polytransfundierter Personen Antikörper enthielt, die weiße Blutkörperchen zu agglutinieren vermochten (DAUSSET, 1954). DAUSSET beschrieb dann 1958 das erste Leukocytenantigen (DAUSSET, 1958).

HLA-Antigene sind Glykoproteine, die außer auf Leukocyten auf den meisten kernhaltigen Zellen des Menschen vorkommen. Sie werden durch Gene auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr. 6 kodiert, die den MHC (Major Histocompatibility Complex) bilden und sich in die HLA-A, -B, -C (MHC-Klasse I) und HLA-D/DR (MHC-Klasse II) Regionen unterteilen lassen (BODMER, 1978a, 1981).

Die HLA-A, -B, -C -Antigene (MHC-Klasse I) werden von drei verschiedenen Genloci kodiert (JOYSEY and WOLF, 1978) und können durch den komplementvermittelten cytotoxischen Test auf Lymphocyten nachgewiesen werden (ROY et al., 1974). Sie stellen ein sehr polymorphes Alloantigensystem dar, das über 50 Allospezifitäten umfaßt (BODMER, 1978a). Diese Alloantigene bestehen aus zwei nicht kovalent gebundenen Polypeptidketten: einer schweren α-Kette mit 43 000 daltons und einer leichten ß-Kette mit 12 000 daltons, die mit $ß_2$-Mikroglobulin identisch ist und durch ein Gen auf dem Chromosom Nr. 15 kodiert wird (BARNSTABLE et al., 1978a; JOYSEY and WOLF, 1978; BRODSKY et al., 1979). Die Alloantigendeterminante ist auf der schweren Kette lokalisiert (BARNSTABLE et al., 1978a; JOYSEY and WOLF, 1978).

HLA-ABC-Antigene sind auf Lymphocyten, Monocyten, Thrombocyten, verschiedenen Vorläuferzellen der Hämatopoese und auf fast allen übrigen kernhaltigen Körperzellen exprimiert. Auf Granulocyten findet sich nur eine relativ schwache Exprimierung von HLA-ABC-

Antigenen (CICCIARELLI et al., 1978; LAZELARI, 1980).

Die HLA-D/DR-Antigene (MHC-Klasse II) werden in Anlehnung an das Äquivalent bei der Maus auch als Ia-Antigene beziehungsweise Ia-ähnliche Antigene bezeichnet (BODMER, 1978b; BRODSKY et al., 1979).
HLA-D-Determinanten lassen sich in der gemischten Lymphocytenkultur (MLC = Mixed Lymphocyte Culture) identifizieren (BACH and VOYNOW, 1966). HLA-DR-Antigene (DR = D-related) werden im modifizierten cytotoxischen Test auf B-Lymphocyten nachgewiesen (WERNET, 1979; MÜLLER et al., 1980).

HLA-D- und HLA-DR-Antigene sind strukturell und funktionell sehr ähnlich. Es ist noch nicht endgültig geklärt, ob sie durch dieselben Gene oder durch separate, eng assoziierte Genloci kodiert werden (SUCIU-FOCA et al., 1978, 1979; TERMIJTELEN et al., 1982).

Mit den HLA-DR-Antigenen eng assoziiert, aber wahrscheinlich durch andere Gene kodiert, sind weitere B-Zell-Alloantigene wie
- MB- (DUQUESNOY et al., 1979, 1980b; DUQUESNOY and MARRARI, 1980a),
- MT- (DEGOS, 1980; PARK et al., 1980b),
- DC- (TOSI et al., 1978; TANIGAKI and TOSI, 1982),
- LB- (TERMIJTELEN et al., 1980),
- TE- (PARK et al., 1978; PARK and TERASAKI, 1980a),
- SB- (TERMIJTELEN et al., 1982)

Antigene.

HLA-D/DR-Antigene setzen sich ebenfalls aus zwei nicht kovalent gebundenen Polypeptidketten zusammen (SHACKELFORD et al., 1982). Die schwere α-Kette mit 33 000 daltons (BARNSTABLE et al., 1978a; BRODSKY et al., 1979; BODMER, 1981) beziehungsweise 33 000 - 34 000 daltons (SHACKELFORD et al., 1982) ist, soweit bisher bekannt, konstant, während die leichte ß-Kette (Molekulargewicht 28 000 daltons (BARNSTABLE et al., 1978a; BRODSKY et al., 1979; BODMER, 1981) beziehungsweise 27 000 - 30 000 daltons (SHACKELFORD et al., 1982)) variabel ist und die Alloantigendeterminante trägt (KAUFMAN et al., 1980; BODMER, 1981).

HLA-D/DR-Antigene sind auf B-Zellen und deren Vorstufen, Makrophagen, Monocyten (BODMER, 1978b, 1981; CICCIARELLI et al., 1978; COLBAUGH

and STASTNY, 1978; WERNET, 1979; ZIMMERMANN et al., 1979), aktivierten T-Zellen (KO et al., 1979; ZIMMERMANN et al., 1979; MICHAELIDES and McKENZIE, 1981; PAWELEC et al., 1982) und auf Vorstufen der myeloischen und erythropoetischen Reihe exprimiert (WINCHESTER et al., 1977; YU et al., 1980). Dagegen tragen kernlose Zellen wie z.B. Erythrocyten und Thrombocyten keine HLA-D/DR-Antigene (LAZELARI, 1980). Auf dendritischen Zellen und sogenannten "interdigitating cells" (IDCs) lassen sich Ia-ähnliche Antigene ebenso nachweisen (STEINMAN and NUSSENZWEIG, 1980; STEINMAN, 1981) wie auf Zellen bestimmter Leukämieformen (BODMER, 1978b; WERNET, 1976, 1979).

Der HLA-D/DR-Genkomplex scheint bei der Induktion und Regulation von Immunreaktionen eine wesentliche Rolle zu spielen (PAWELEC et al., 1982).

1.4. Exprimierung von HLA-Antigenen auf der Niere

MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Antigene wurden bereits mehrfach auf menschlichem und tierischem Nierengewebe nachgewiesen. Die Angaben über die Verteilung der MHC-Klasse-I-Antigene auf Nierenparenchym- und Nierenendothelzellen stimmen weitgehend überein (HÄYRY et al., 1980; WILLIAMS et al., 1980; HART and FABRE, 1981b; HART et al., 1981e). Dagegen differieren die Untersuchungsergebnisse über die Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen im Nierengewebe teilweise stark (WIMAN et al., 1978; FORSUM et al., 1979; KOYOMA et al., 1979; HÄYRY et al., 1980; WILLIAMS et al., 1980; HART and FABRE, 1981b, 1981c; HART et al., 1981e; MÜLLER et al., 1981a; NATALI et al., 1981; SCOTT et al., 1981; MORRIS and TING, 1982).

1.5. HLA-unabhängige Leukocytenantigene

HLA-unabhängige Leukocytenantigene wurden u.a. von LAZELARI (1980) und KRAKAUER (1980) beschrieben.
Dabei können Antigene, die nur auf reifen oder nur auf unreifen Zellen der Hämatopoese exprimiert sind, von solchen unterschieden werden, die sowohl auf unreifen als auch auf reifen hämatopoetischen Zellen vorkommen. Letztere scheinen teilweise auch auf Zellen

nicht-lymphatischer Gewebe, wie zum Beispiel Nierengewebe, exprimiert zu sein (LAZELARI, 1980; MÜLLER, G., 1982; STEIN et al., 1982; MÜLLER and MÜLLER, 1983a).

Über die Funktion HLA-unabhängiger Leukocytenantigene ist bisher wenig bekannt. Die Beobachtung, daß die Transplantatprognose bei nicht verwandten HLA-ABC- und -D/DR-identischen Personen schlechter ist als bei eineiigen Zwillingen, könnte ein Hinweis dafür sein, daß auch HLA-unabhängige Antigene bei der Transplantatabstoßung eine Rolle spielen (MURRAY et al., 1976; OPELZ et al., 1977; WEIL et al., 1980; CERILLI et al., 1981).

1.6. Ziel der Arbeit

HLA-Antigene und HLA-unabhängige Antigene sind wahrscheinlich für die Nierentransplantation und für die Entstehung verschiedener Nephritiden von großer Bedeutung. Um einen Einblick in die dabei ablaufenden Immunreaktionen zu bekommen und daraus eine adäquate Therapie ableiten zu können, ist es erforderlich, das renale Exprimierungsmuster von HLA-Antigenen und immunkompetenten HLA-unabhängigen Antigenen genau zu kennen.
Die Angaben über die Lokalisation von HLA-Antigenen auf menschlichem Nierengewebe waren bislang vor allem für die HLA-D/DR-Antigene teilweise widersprüchlich. Über die Exprimierung HLA-unabhängiger Antigene auf Nierengewebszellen existieren nur wenige Daten (PAUL and CARPENTER, 1980; BALDWIN et al., 1981; MÜLLER, G., 1982; MÜLLER and MÜLLER, 1983a).
In der vorliegenden Arbeit wird daher das Verteilungsmuster von HLA-Antigenen und HLA-unabhängigen Leukocytenantigenen auf normalem menschlichem Nierengewebe und zum Vergleich auf abgestoßenen Transplantatnieren untersucht.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Untersuchtes Gewebe

Untersucht wurden Gefrierschnitte von 13 menschlichen Nieren. Die histologische Beurteilung ergab folgende Diagnosen:

- Nieren 1 - 3 : normale, perfundierte Spendernieren, die wegen Gefäßanomalien nicht transplantiert werden konnten

- Nieren 4 - 8 : hypernephroides Nierenkarzinom

- Niere 9 : Urothelkarzinom (Grad I nach Mostofi) des Harnleiters

- Niere 10 : papilläres Nierenbeckenschleimhautkarzinom

- Nieren 11 - 13 : schwere, rezidivierende humorale und zelluläre Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation

Von den Nieren 4 - 10 wurde jeweils ein makroskopisch und mikroskopisch tumorfreier Anteil verwendet.

2.2. Geräte

- Kryotom Modell 2700-Frigocut (Reichert-Jung,Nußloch,BRD)
- Mikroskop: Leitz Orthoplan (Leitz,Wetzlar,BRD)
- Für Photographien:
  Zeiss Photomikroskop III (Zeiss,Oberkochen,BRD)

2.3. Chemikalien

- Aceton (E.Merck,Darmstadt,BRD)
- Aqua dest. - Ampuwa^{R} (Fresenius,Bad Homburg,BRD)
- Natriumchlorid (E.Merck,Darmstadt,BRD)
- Tris (hydroxymethyl)-aminomethan (E.Merck,Darmstadt,BRD)
- Salzsäure (HCl) 0,1 mol/l 0,1N und 1 mol/l 1N (E.Merck,
  Darmstadt,BRD)
- Natronlauge (NaOH) 0,1 mol/l 0,1N und 1 mol/l 1N (E.Merck,
  Darmstadt,BRD)
- Isotonische Kochsalzlösung (Fresenius,Bad Homburg,BRD)
- BSA - Serum-Albumin vom Rind (Behringwerke,Marburg,BRD)
- RPMI 1640 (1x) mit 25 mM Hepes, mit L-Glutamin (Gibco
  Europe,Karlsruhe,BRD)
- Hanks' B.S.S. (Buffered Saline Solution) ohne Calcium und
  Magnesium, ohne Phenolrot (Gibco Europe,Karlsruhe,BRD)
- Humanes AB-Serum, inaktiviert durch 30 min Inkubation bei 56°C
- OKT 3, OKT 4, OKT 8, OKM 1 (Ortho Pharmaceutical Corporation,
  Ortho Diagnostic Systems Inc.,Raritan,New Jersey,USA)
- Monoclonal Mouse Anti-Human Monocyte 1 (Bethesda Research
  Laboratories Inc.,Neu-Isenburg,BRD)
- weitere monoklonale Antikörper: siehe 2.4.
- Horseradish peroxidase conjugated rabbit anti-mouse
  immunoglobulins (0,01 M PBS 15 mM NaN_3 pH 7,2) (Dako,
  Boehringer Ingelheim Diagnostika,Garching/München,BRD)
- 3,3' Diaminobenzidine - 3,3',4,4' Tetraaminobiphenyl Tetra-
  hydrochloride Grade II 97-99% (Sigma^{R} Chemie,München,BRD)
- Wasserstoffperoxidlösung, 30% (A.Hedinger,Stuttgart 60,BRD)
- Mayers Hämalaunlösung für die Mikroskopie (E.Merck,Darmstadt,BRD)
- Kaisers Glyceringelatine für die Mikroskopie (E.Merck,Darmstadt,BRD)

2.4. Monoklonale Antikörper

2.4.1. Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper

Die hier verwendeten monoklonalen Antikörper wurden - außer OKT 3, 4, 8, OKM 1 und Monoclonal Mouse Anti-Human Monocyte 1 - freundlicherweise von Frau Dr. Barbara Uchańska-Ziegler[1] und Herrn Dr. Andreas Ziegler[1] zur Verfügung gestellt.

Die Produktion monoklonaler Antikörper wurde zuerst von KÖHLER und MILSTEIN (1975) (1976) beschrieben.

B. Uchańska-Ziegler und A. Ziegler stellten die hier benützten Antikörper in leicht modifizierter Weise nach der von GALFRÉ et al. (1977) beschriebenen Technik her (ZIEGLER, 1980; UCHAŃSKA-ZIEGLER et al., 1981).

Zur Bestimmung der Antikörperspezifitäten wurden von Frau Dr. C. Müller[1], Herrn Dr. P. Wernet[1] und Herrn Dr. A. Ziegler[1] folgende Tests durchgeführt:

- Radioaktiver Bindungstest mit menschlichen hämatopoetischen Zellinien
- Immunfluoreszenztest mit verschiedenen Zelltypen (Zellinien, Leukämien)
- Bakterien-Bindungstest
- Immunpräzipitation von radioaktiv markierten Antigenen
- Cytotoxizitätstest
- Immunfluoreszenztest an Gewebsschnitten
- Immunperoxidasetest an Gewebsschnitten

- Die Antikörperklasse wurde durch SDS Gel-Elektrophorese (SDS-Page) von ^{14}C-markiertem Überstand bestimmt (LAEMMLI, 1970).

1: Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Immunologisches Labor, Otfried-Müller-Straße 10, D-7400 Tübingen

2.4.2. Monoklonale Antikörper gegen MHC-Antigene

2.4.2.1. Monoklonaler Antikörper gegen MHC-Klasse-I- (HLA-ABC-) Antigene

Tabelle 1

Monoklonaler Antikörper gegen MHC-Klasse-I- (HLA-ABC-) Antigene			
Antikörper	Spezifität	Immun-globulin-klasse	Referenzen
W6/32.HL	schwere Kette der HLA-A,-B,-C -Antigene	IgG_{2a}	BARNSTABLE et al. (1978b)
W6/32.HK	inaktive Variante von W6/32.HL	IgG_{2a}	ZIEGLER and MILSTEIN (1979)

2.4.2.2. Monoklonale Antikörper gegen MHC-Klasse-II-Antigene

Tabelle 2

Monoklonale Antikörper gegen MHC-Klasse-II- (Ia-ähnliche) Antigene

Antikörper	Spezifität	Immunglobulinklasse	Referenzen
TÜ 34, TÜ 35, TÜ 43	Ia-ähnliche Antigene	IgG	PAWELEC et al. (1982) ZIEGLER et al. (1982)
TÜ 22	gemeinsame Antigendeterminante aller HLA-MB-Antigene	IgG	Persönliche Mitteilung von Dr. C.Müller[1] und Dr. A.Ziegler[1]

1: Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Immunologisches Labor, Otfried-Müller-Straße 10, D-7400 Tübingen

2.4.3. Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf myeloischen Zellen

Tabelle 3

Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf myeloischen Zellen

Antikörper	Spezifität	Immunglobulinklasse	Referenzen
TÜ 5, TÜ 6	Antigendeterminanten auf Zellen der Granulopoese, vor allem auf reiferen Vorstufen	IgM	UCHAŃSKA-ZIEGLER et al. (1981) ZIEGLER et al. (1981) STEIN et al. (1982)
TÜ 8, TÜ 9	Antigendeterminanten auf Zellen der Granulopoese, vor allem auf reiferen Vorstufen, Antigendeterminanten auf einigen B- und T-Zellinien	IgM	UCHAŃSKA-ZIEGLER et al. (1981) ZIEGLER et al. (1981)

2.4.4. Monoklonale Antikörper gegen T-Zell-Antigene

Tabelle 4

Monoklonale Antikörper gegen T-Zell-Antigene			
Antikörper	Spezifität	Immun-globulin-klasse	Referenzen
TÜ 14	Antigene auf einer großen T-Zell-Subpopulation	IgG	ZIEGLER et al. (1981)
TÜ 33	Antigene auf reifen T-Zellen	IgG	Persönliche Mitteilung von Dr. A.Ziegler[1]
OKT 3	Antigene auf peripheren T-Lymphocyten	IgG_{2a}	KUNG et al. (1980) REINHERZ et al. (1980b)
OKT 4	Antigene auf menschlichen Inducer/Helfer T-Lymphocyten	IgG_{2b}	KUNG et al. (1980) REINHERZ et al. (1980a) (1980b)
OKT 8	Antigene auf menschlichen Suppressor/ cytotoxischen T-Lymphocyten	IgG_2	KUNG et al. (1980) REINHERZ et al. (1980b)

1: Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Immunologisches Labor, Otfried-Müller-Straße 10, D-7400 Tübingen

2.4.5. Monoklonale Antikörper gegen Monocyten-Antigene

Tabelle 5

Monoklonale Antikörper gegen Monocyten-Antigene			
Antikörper	Spezifität	Immun-globulin-klasse	Referenzen
OKM 1	Antigene auf menschlichen Monocyten	IgG_{2b}	BREARD et al. (1980)
Monoclonal Mouse Anti-Human Monocyte 1	Antigene auf menschlichen Monocyten	IgG_1	UGOLINI et al. (1980)

2.4.6. Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf Zellen der Hämatopoese

Tabelle 6

Monoklonale Antikörper gegen Antigendeterminanten auf Zellen der Hämatopoese			
Antikörper	Spezifität	Immun-globulin-klasse	Referenzen
TÜ 31	Antigendeterminanten auf Zellen der Hämatopoese, jedoch nicht auf Vorläuferzellen aus dem Knochenmark	IgG	Persönliche Mitteilung von Dr. A.Ziegler[1]
TÜ 45	nicht Ia-ähnliche Antigene auf den meisten Zellen der Hämatopoese, einschließlich normale B- und T-Lymphocyten	IgG	Persönliche Mitteilung von Dr. A.Ziegler[1] PAWELEC et al. (1982)

1: Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Immunologisches Labor, Otfried-Müller-Straße 10, D-7400 Tübingen

2.4.7. Monoklonaler Antikörper gegen eine gemeinsame Antigendeterminante auf T-Zellen und myeloischen Zellen

Tabelle 7

Monoklonaler Antikörper gegen eine gemeinsame Antigendeterminante auf T-Zellen und myeloischen Zellen			
Antikörper	Spezifität	Immunglobulinklasse	Referenzen
TÜ 4	Antigendeterminanten auf T-Zellen und myeloischen Vorstufen	IgM	UCHAŃSKA-ZIEGLER et al. (1981) ZIEGLER et al. (1981)

2.5. Methode

2.5.1. Herstellung von Gefrierschnitten

Sofort nach Entnahme der Nieren werden kleine Gewebsstücke, die Rinde und Mark enthalten, in RPMI gelegt und in flüssigem Stickstoff (-196°C) schockgefroren. Von den circa 2 x 0,5 x 0,5 cm großen Nierenstücken werden im Kryotom (-25°C) 4 µm dicke Schnitte angefertigt. Die Schnitte werden 10 min bei Zimmertemperatur getrocknet und anschließend tiefgefroren (-70°C). Nach 2 stündiger Lyophilisation (10^{-2} Torr, -52°C) werden die Schnitte bei Raumtemperatur 10 min in Aceton fixiert und bis zur Aufarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

2.5.2. Immunperoxidasefärbung

Bei der hier angewandten indirekten Immunperoxidasetechnik handelt es sich um eine Modifikation der zuerst von STERNBERGER et al. (1970) beschriebenen Peroxidase-Antiperoxidase- (PAP-) Methode (STERNBERGER, 1974; STEIN et al., 1980; MÜLLER, C. et al., 1982).

Frisch aufgetaute Gefrierschnitte werden - je nach Schnittgröße - mit 50 bis 100 µl der betreffenden monoklonalen Antikörper bedeckt und 30 min bei 37°C in feuchter Kammer inkubiert.
Danach werden die Schnitte zur Entfernung der nicht gebundenen Antikörper 2 x 5 min in Spülpufferlösung (0,14 M NaCl/0,01 M Tris-Puffer-Lösung, pH 7,4) gebracht. Daran schließt sich eine 30 minütige Inkubation (37°C, feuchte Kammer) mit 100 bis 200 µl verdünnten Antiserums (1 Teil Meerrettich-Peroxidase konjugiertes Kaninchen-anti-Maus-Immunglobulin, 4 Teile inaktiviertes AB-Humanserum, 16 Teile Hanks' B.S.S., pH 7,4) an.
In diesem zweiten Inkubationsschritt reagiert das Meerrettich-Peroxidase konjugierte Kaninchen-anti-Maus-Immunglobulin mit den, durch Immunisierung von Mäusen hergestellten, monoklonalen Antikörpern, die im ersten Inkubationsschritt an die von ihnen erkannten Antigendeterminanten gebunden wurden.
Anschließend werden die Schnitte für 2 x 5 min in die Spülpufferlösung und danach für 10 min in die Diaminobenzidinfärbelösung

gebracht (0,06% 3,3' Diaminobenzidine Tetrahydrochloride und 0,003% Wasserstoffperoxid in 0,05 M Tris-HCl-Puffer, pH 7,6). Diese führt durch Reaktion mit der Meerrettich-Peroxidase an den Bindungsstellen des monoklonalen Antikörpers zu einer spezifischen Braunfärbung.
Nach 2 x 5 min Waschen mit Spülpuffer werden die Schnitte 15 min mit Hämalaunlösung gegengefärbt. Nach weiterem zweimaligem Spülen (je 5 min) werden 1-2 Tropfen verflüssigter Glyceringelatine auf die Schnitte gegeben und diese mit 0,17 mm dicken Deckgläsern bedeckt. Die fertigen Schnitte werden lichtmikroskopisch ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Exprimierung von HLA-ABC-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

Der verwendete monoklonale Anti-HLA-ABC-Antikörper reagiert bei normalen und abgestoßenen Nieren stark mit allen Glomerulumzellen.

- Tubuli

Das Exprimierungsmuster von HLA-ABC-Antigenen ist für die verschiedenen Tubulusabschnitte weitgehend identisch.
In normalen Nieren zeigen 40 bis 80% (je nach Niere), in abgestoßenen Nieren 80 bis 100% der Tubulusepithelien mit dem Anti-HLA-ABC-Antikörper eine Braunfärbung der Zellmembran und eine diffuse intrazelluläre Anfärbung.

- Gefäße

Endothelzellen sowie die Zellen und Faserstrukturen von Media und Adventitia sind stark HLA-ABC-positiv.

- Peritubuläre Kapillaren

Das Endothel peritubulärer Kapillaren exprimiert massiv HLA-ABC-Antigene.

- Interstitium

Im Interstitium sind HLA-ABC-Antigene auf fibroblastenähnlichen Zellen und Rundzellen exprimiert.

Der als negative Kontrolle verwendete Antikörper W6/32.HK reagiert nicht mit dem Nierengewebe.

Tabelle 8

Exprimierung von HLA-ABC-Antigenen auf 10 normalen Nieren

Antikörper	W6/32.HL	W6/32.HK
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/++	10/-
Mesangiumzellen	10/++	10/-
Viscerale Epithelzellen	10/++	10/-
Parietale Epithelzellen	10/++	10/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/++/40-80%	10/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/++/40-80%	10/-
Distale Tubuli	10/++/40-80%	10/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/++	10/-
Media und Adventitia	10/++	10/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/++	10/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/++	10/-
Rundzellen	10/++	10/-

Erläuterungen zu Tabelle 8:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen der monoklonale Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagiert.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

Tabelle 9

Exprimierung von HLA-ABC-Antigenen auf 3 abgestoßenen Nieren

Antikörper	W6/32.HL	W6/32.HK
GLOMERULA		
Endothelzellen	3/++	3/-
Mesangiumzellen	3/++	3/-
Viscerale Epithelzellen	3/++	3/-
Parietale Epithelzellen	3/++	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	3/++/80-100%	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	3/++/80-100%	3/-
Distale Tubuli	3/++/80-100%	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	3/++	3/-
Media und Adventitia	3/++	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	3/++	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	3/++	3/-
Rundzellen	3/++	3/-

Erläuterungen zu Tabelle 9:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen der monoklonale Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagiert.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

3.2. Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

Die gegen Ia-ähnliche Antigene gerichteten Antikörper TÜ 34, TÜ 35 und TÜ 43 erkennen in normalen und abgestoßenen Nieren Antigendeterminanten auf Endothelzellen und Mesangiumzellen sowie auf Leukocyten in den Glomerulumkapillaren. Viscerale und parietale Epithelzellen scheinen keine Ia-ähnlichen Antigene zu tragen.

TÜ 22, der gegen eine gemeinsame Antigendeterminante der HLA-MB-Antigene gerichtet ist, zeigt nur mit glomerulären Endothelzellen und mit Leukocyten im Kapillarlumen eine positive Reaktion.

- Tubuli

Die Exprimierung von Ia-ähnlichen Antigenen auf dem Tubulusepithel normaler und abgestoßener Nieren variiert sowohl innerhalb der einzelnen Nieren als auch von Niere zu Niere sehr stark. Diese Antigene können je nach Niere auf 0 bis 80% der Tubulusepithelien nachgewiesen werden. TÜ 34 reagiert in 8, TÜ 35 und TÜ 43 in 9 von 10 normalen Nieren mit dem Tubulusepithel (vergleiche Tabelle 10). Die Tubulusepithelzellen zeigen dabei eine positive Reaktion der äußeren Zellmembran sowie eine diffuse intrazelluläre Braunfärbung, die im basalen Teil der Zellen am stärksten ist.
Bei den Ia-ähnliche Antigene tragenden Tubuli handelt es sich größtenteils um proximale Tubuli.
Teilweise sind diese Antigene nur auf einzelnen Tubuluszellen eines Tubulusabschnittes exprimiert.
Der dünne Teil der Henleschen Schleife und die distalen Tubuli scheinen keine oder nur wenige Ia-ähnliche Antigene zu exprimieren.

Die von TÜ 22 erkannte Antigendeterminante kann auf Tubulusepithelzellen nicht nachgewiesen werden.

- Gefäße

Die von TÜ 34, TÜ 35 und TÜ 43 erkannten Ia-ähnlichen Antigene sind nur in 6 von 10 normalen Nieren auf dem Endothel größerer Gefäße exprimiert (siehe Tabelle 10).
Dabei sind jeweils auch Zellen in der Gefäßmedia und -adventitia angefärbt, wobei es sich wahrscheinlich um Muskelzellen und in die Gefäßwand eingewanderte Leukocyten handelt.
Auch innerhalb der einzelnen Nieren sind zum Teil deutliche Unterschiede in der Exprimierung Ia-ähnlicher Antigene auf Gefäßendothelien zu beobachten.
In abgestoßenen Nieren zeigen nahezu alle Gefäßendothelien sowie zahlreiche Zellen in Media und Adventitia mit TÜ 34, 35 und 43 eine positive Reaktion.

Die von TÜ 22 charakterisierte Antigendeterminante läßt sich nicht auf dem Gefäßendothel nachweisen. TÜ 22 reagiert nur in den abgestoßenen Nieren mit Rundzellen in der Gefäßmedia und -adventitia.

- Peritubuläre Kapillaren

Das Endothel peritubulärer Kapillaren zeigt in allen Nieren eine massive Exprimierung der von TÜ 34, 35 und 43 erkannten Ia-ähnlichen Antigene.

TÜ 22 reagiert nicht mit dem Kapillarendothel.

- Interstitium

Ia-ähnliche Antigene sind im Interstitium auf zahlreichen fibroblastenähnlichen Zellen und Rundzellen exprimiert.
Die Ia-ähnliche Antigene tragenden Rundzellen, bei denen es sich um ins Interstitium eingewanderte B-Zellen, aktivierte T-Zellen und Monocyten handeln könnte, finden sich vor allem in der Nähe von Glomerula und Gefäßen.

Im Interstitium ist das Reaktionsmuster von TÜ 22 weitgehend mit dem der übrigen Antikörper gegen Ia-ähnliche Antigene identisch.

Tabelle 10

Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen auf 10 normalen Nieren

Antikörper	TÜ 34	TÜ 35 TÜ 43	TÜ 22
GLOMERULA			
Endothelzellen	10/++	10/++	10/++
Mesangiumzellen	10/++	10/++	10/-
Viscerale Epithelzellen	10/-	10/-	10/-
Parietale Epithelzellen	10/-	10/-	10/-
TUBULI			
Proximale Tubuli	8/++	9/++	10/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/-	10/-	10/-
Distale Tubuli	10/-	10/-	10/-
GEFÄSSE			
Endothel	6/+	6/+	10/-
Media und Adventitia	6/++	6/++	10/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN			
Endothel	10/++	10/++	10/-
INTERSTITIUM			
Fibroblastenähnliche Zellen	10/++	10/++	10/++
Rundzellen	10/++	10/++	10/++

Erläuterungen zu Tabelle 10:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion +: schwache Reaktion -: keine Reaktion

Tabelle 11

Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen auf 3 abgestoßenen Nieren

Antikörper	TÜ 34, TÜ 35, TÜ 43	TÜ 22
GLOMERULA		
Endothelzellen	3/++	3/++
Mesangiumzellen	3/++	3/-
Viscerale Epithelzellen	3/-	3/-
Parietale Epithelzellen	3/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	3/++	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	3/-	3/-
Distale Tubuli	3/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	3/++	3/-
Media und Adventitia	3/++	3/+
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	3/++	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	3/++	3/++
Rundzellen	3/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 11:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion +:schwache Reaktion -: keine Reaktion

3.3. Expression von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

Die gegen Antigendeterminanten myeloischer Vorläuferzellen (TÜ 5, TÜ 6, TÜ 8, TÜ 9) und einiger B- und T-Zellinien (TÜ 8, TÜ 9) gerichteten monoklonalen Antikörper reagieren in den Glomerula normaler und abgestoßener Nieren nur mit Leukocyten, nicht jedoch mit glomerulumspezifischen Zellen.

- Tubuli

TÜ 5 und TÜ 6 erkennen fast ausschließlich Antigendeterminanten auf dem dünnen Teil der Henleschen Schleife, während TÜ 8 und TÜ 9 auch mit einigen proximalen Tubuli reagieren (vergleiche Tabellen 12 und 13). Dabei zeigt vor allem der apikale Teil der Tubulusepithelzellen die spezifische Braunfärbung.
Manche Tubulusabschnitte scheinen diese Antigene nur auf einem Teil der Tubuluszellen zu exprimieren.
Im Tubulusepithelzellverband einiger Tubuli finden sich Rundzellen, die die von TÜ 5, 6, 8 und 9 erkannten Antigendeterminanten tragen.

- Gefäße, Peritubuläre Kapillaren

Auf Gefäßen und peritubulären Kapillaren lassen sich die von TÜ 5, TÜ 6, TÜ 8 und TÜ 9 charakterisierten Antigendeterminanten nicht nachweisen (vergleiche Tabellen 12 und 13).

- Interstitium

Im Interstitium sind die betreffenden Antigendeterminanten nur auf Leukocyten exprimiert (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 12

Exprimierung von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf 10 normalen Nieren

Antikörper	TÜ 5, TÜ 6	TÜ 8, TÜ 9
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/-	10/-
Mesangiumzellen	10/-	10/-
Viscerale Epithelzellen	10/-	10/-
Parietale Epithelzellen	10/-	10/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/-	10/++
Dünner T. d. Henleschen S.	10/++	10/++
Distale Tubuli	10/-	10/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/-	10/-
Media und Adventitia	10/-	10/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/-	10/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/-	10/-
Rundzellen	10/++	10/++

Erläuterungen zu Tabelle 12:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

Tabelle 13

Exprimierung von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf 3 abgestoßenen Nieren

Antikörper	TÜ 5, TÜ 6	TÜ 8, TÜ 9
GLOMERULA		
Endothelzellen	3/-	3/-
Mesangiumzellen	3/-	3/-
Viscerale Epithelzellen	3/-	3/-
Parietale Epithelzellen	3/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	3/-	3/++
Dünner T. d. Henleschen S.	3/++	3/++
Distale Tubuli	3/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	3/-	3/-
Media und Adventitia	3/-	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	3/-	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	3/-	3/-
Rundzellen	3/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 13:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

3.4. Reaktion von Antikörpern gegen T-Zell-Antigene mit 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

Die von TÜ 14, TÜ 33, OKT 3, OKT 4 und OKT 8 erkannten T-Zell-Antigene sind nicht auf glomerulumspezifischen Zellen exprimiert (vergleiche Tabellen 14 und 15). Mit diesen Antikörpern zeigen nur Lymphocyten in den Glomerulumkapillaren eine positive Reaktion. Die mit OKT 3, 4 und 8 erfaßten T-Zellen sind in den Glomerula der abgestoßenen Nieren stark vermehrt.

- Tubuli

Das Tubulusepithel reagiert nicht mit den verwendeten T-Zell-Antikörpern.
In den abgestoßenen Nieren finden sich im Tubulusepithel zahlreiche OKT 3-, 4- und 8-positive Rundzellen.

- Gefäße, Peritubuläre Kapillaren

keine Reaktion

- Interstitium

Im Interstitium lassen sich die verschiedenen T-Zell-Antigene nur auf Lymphocyten nachweisen. Letztere finden sich in fast allen Nieren vermehrt in der Nähe von Gefäßen. Die Zahl dieser T-Zellen ist in den abgestoßenen Nieren wesentlich größer als in normalen Nieren.

Tabelle 14

Exprimierung von T-Zell-Antigenen in 10 normalen Nieren

Antikörper	TÜ 14, TÜ 33	OKT 3, OKT 4, OKT 8
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/-	10/-
Mesangiumzellen	10/-	10/-
Viscerale Epithelzellen	10/-	10/-
Parietale Epithelzellen	10/-	10/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/-	10/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/-	10/-
Distale Tubuli	10/-	10/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/-	10/-
Media und Adventitia	10/-	10/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/-	10/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/-	10/-
Rundzellen	10/++	10/++

Erläuterungen zu Tabelle 14:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

Tabelle 15

Exprimierung von T-Zell-Antigenen in 3 abgestoßenen Nieren

Antikörper	TÜ 14, TÜ 33	OKT 3, OKT 4, OKT 8
GLOMERULA		
Endothelzellen	3/-	3/-
Mesangiumzellen	3/-	3/-
Viscerale Epithelzellen	3/-	3/-
Parietale Epithelzellen	3/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	3/-	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	3/-	3/-
Distale Tubuli	3/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	3/-	3/-
Media und Adventitia	3/-	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	3/-	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	3/-	3/-
Rundzellen	3/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 15:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

3.5. Exprimierung von Monocyten-Antigenen auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

Der monoklonale Antikörper OKM 1, der gegen Antigendeterminanten auf menschlichen Monocyten gerichtet ist, reagiert nur mit Leukocyten in den Glomerulumkapillaren.
Der ebenfalls gegen Antigene menschlicher Monocyten gerichtete Antikörper Anti-Human Monocyte 1 färbt außer Monocyten auch einige glomeruläre Endothelzellen schwach an.
Die Monocyten sind in den Glomerula der abgestoßenen Nieren im Vergleich zu normalen Nieren stark vermehrt.

- Tubuli

Das Tubulusepithel zeigt mit OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1 keine Reaktion.
In den abgestoßenen Transplantatnieren finden sich im Tubulusepithel zahlreiche Zellen, die die von OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1 erkannten Antigendeterminanten exprimieren.

- Gefäße, Peritubuläre Kapillaren

Gefäße und peritubuläre Kapillaren reagieren nicht mit OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1.

- Interstitium

Die mit OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1 erfaßten Antigene sind im Interstitium nur auf Monocyten exprimiert. Die Zahl der Monocyten ist in abgestoßenen Nieren wesentlich größer als in normalen Nieren.

Tabelle 16

Exprimierung von Monocyten-Antigenen auf 10 normalen Nieren

Antikörper	OKM 1	Anti-Human Monocyte 1
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/-	10/+
Mesangiumzellen	10/-	10/-
Viscerale Epithelzellen	10/-	10/-
Parietale Epithelzellen	10/-	10/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/-	10/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/-	10/-
Distale Tubuli	10/-	10/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/-	10/-
Media und Adventitia	10/-	10/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/-	10/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/-	10/-
Rundzellen	10/++	10/++

Erläuterungen zu Tabelle 16:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion +: schwache Reaktion -: keine Reaktion

Tabelle 17

Exprimierung von Monocyten-Antigenen auf 3 abgestoßenen Nieren

Antikörper	OKM 1	Anti-Human Monocyte 1
GLOMERULA		
Endothelzellen	3/-	3/+
Mesangiumzellen	3/-	3/-
Viscerale Epithelzellen	3/-	3/-
Parietale Epithelzellen	3/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	3/-	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	3/-	3/-
Distale Tubuli	3/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	3/-	3/-
Media und Adventitia	3/-	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	3/-	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	3/-	3/-
Rundzellen	3/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 17:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion +: schwache Reaktion -: keine Reaktion

3.6. Reaktion zweier Antikörper gegen Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen mit 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

Die von TÜ 31 und TÜ 45 erkannten Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen scheinen weder auf nierenspezifischen Zellen noch auf Gefäß- und Kapillarendothelien exprimiert zu sein.

TÜ 31 und TÜ 45 reagieren nur mit Rundzellen, deren Zahl in den Glomerula und im Interstitium abgestoßener Nieren wesentlich größer ist als in normalen Nieren.

In abgestoßenen Transplantatnieren sind sowohl in den Gefäßwänden als auch im Tubulusepithel zahlreiche TÜ 45-positive Zellen zu finden.

Tabelle 18

Reaktion zweier Antikörper gegen Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen mit 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

	normale Nieren	abgestoßene Nieren
Antikörper	TÜ 31, TÜ 45	TÜ 31, TÜ 45
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/-	3/-
Mesangiumzellen	10/-	3/-
Viscerale Epithelzellen	10/-	3/-
Parietale Epithelzellen	10/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/-	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/-	3/-
Distale Tubuli	10/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/-	3/-
Media und Adventitia	10/-	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/-	3/-
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/-	3/-
Rundzellen	10/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 18:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen die monoklonalen Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagieren.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion -: keine Reaktion

3.7. Exprimierung eines T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen Antigens auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

- Glomerula

  Der monoklonale Antikörper TÜ 4, der gegen eine T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsame Antigendeterminante gerichtet ist, reagiert in normalen und abgestoßenen Nieren mit glomerulären Endothelzellen und Mesangiumzellen sowie mit Leukocyten in den Glomerulumkapillaren (vergleiche Tabelle 19).

- Tubuli

  Das Tubulusepithel zeigt keine Reaktion mit TÜ 4.

- Gefäße

  Das Gefäßendothel ist mit TÜ 4 schwach angefärbt.

- Peritubuläre Kapillaren

  Auf den Endothelien peritubulärer Kapillaren läßt sich eine massive Exprimierung der von TÜ 4 erkannten Antigene nachweisen.

- Interstitium

  Im Interstitium sind diese Antigene auf zahlreichen fibroblastenähnlichen Zellen und Rundzellen exprimiert.

Tabelle 19

Exprimierung eines T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen Antigens auf 10 normalen und 3 abgestoßenen Nieren

	normale Nieren	abgestoßene Nieren
Antikörper	TÜ 4	TÜ 4
GLOMERULA		
Endothelzellen	10/++	3/++
Mesangiumzellen	10/++	3/++
Viscerale Epithelzellen	10/-	3/-
Parietale Epithelzellen	10/-	3/-
TUBULI		
Proximale Tubuli	10/-	3/-
Dünner T. d. Henleschen S.	10/-	3/-
Distale Tubuli	10/-	3/-
GEFÄSSE		
Endothel	10/+	3/+
Media und Adventitia	10/-	3/-
PERITUBULÄRE KAPILLAREN		
Endothel	10/++	3/++
INTERSTITIUM		
Fibroblastenähnliche Zellen	10/++	3/++
Rundzellen	10/++	3/++

Erläuterungen zu Tabelle 19:
Die Zahl vor dem Querstrich gibt die Anzahl der Nieren an, in denen der monoklonale Antikörper mit Antigendeterminanten der entsprechenden Zellen reagiert.
Einteilung der Tubulusabschnitte nach TISHER (1981)
Dünner T. d. Henleschen S. = Dünner Teil der Henleschen Schleife
++: starke Reaktion +: schwache Reaktion -: keine Reaktion

4. DISKUSSION

4.1. Expression von HLA-ABC-Antigenen auf normalen menschlichen Nieren und abgestoßenen Transplantatnieren

HLA-ABC-Antigene sind sowohl in normalem Nierengewebe als auch in abgestoßenen Nieren auf allen glomerulären Zellen exprimiert. Eine ebenso starke Exprimierung von MHC-Klasse-I-Antigenen zeigen Gefäß- und Kapillarendothelien sowie Rundzellen und fibroblastenähnliche Zellen im Interstitium (siehe Tabellen 8 und 9 und Abbildung 1). Außerdem können HLA-ABC-Antigene in gesundem Nierenparenchym auf 40 bis 80% der Tubuli und in abgestoßenen Transplantatnieren auf 80 bis 100% der Tubuli nachgewiesen werden (vergleiche Tabellen 8 und 9).

Nahezu identisch sind die Beobachtungen, die HART und Mitarbeiter an Gefrierschnitten von menschlichen Nieren (HART et al., 1981e) und Rattennieren (HART and FABRE, 1981b) mittels der Immunfluoreszenz- und der Immunperoxidasetechnik gemacht haben. HÄYRY et al. (1980) konnten mit einem Staphylococcus aureus-Bindungstest HLA-ABC-Antigene auf Endothelzellen, passageren Leukocyten, Tubuluszellen und Hypernephromzellen, nicht jedoch auf glomerulären Podocyten nachweisen. HART und Mitarbeiter beobachteten sowohl bei der Rattenniere (HART and FABRE, 1981b) als auch bei der menschlichen Niere (HART et al., 1981e), daß die MHC-Klasse-I-Antigene nicht nur auf der Oberfläche der Tubulusepithelzellen, sondern auch intrazellulär, bei der Ratte vor allem im basalen Teil der Tubuluszellen, exprimiert sind. Die diffuse Braunfärbung der Tubulusepithelzellen, die mit dem hier verwendeten monoklonalen Anti-HLA-ABC-Antikörper beobachtet wurde, spricht ebenfalls dafür, daß HLA-ABC-Antigene nicht nur auf der Tubuluszelloberfläche, sondern auch intrazellulär lokalisiert sind. Dabei ist nicht geklärt, ob die HLA-ABC-Antigene lediglich im Zellinnern synthetisiert werden und dann an der äußeren Zellmembran exprimiert werden, oder ob das Vorkommen von MHC-Klasse-I-Antigenen im Zellinnern daneben noch eine weitere funktionelle Bedeutung hat (HART and FABRE, 1981b).

Möglicherweise spielen HLA-ABC-Antigene auf glomerulären Zellen,

Gefäß- und Kapillarendothelien und auf Tubulusepithelzellen eine wesentliche Rolle als Zielantigene von Abstoßungsreaktionen. Dabei bleibt noch zu prüfen, inwieweit verschiedene HLA-ABC-Alloantigene auf nierenspezifischem Parenchymgewebe exprimiert sind.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen könnten weiteren Aufschluß über die genaue Lokalisation der Antigene geben.

4.2. Lokalisation von MHC-Klasse-II-Antigenen in gesundem menschlichem Nierengewebe und abgestoßenen Transplantatnieren

Ia-ähnliche Antigene lassen sich mit den monoklonalen Antikörpern TÜ 34, TÜ 35 und TÜ 43 in den Glomerula normaler und abgestoßener Nieren auf Endothelzellen, Mesangiumzellen und Rundzellen nachweisen (vergleiche Tabellen 10 und 11).
Der monoklonale Antikörper TÜ 22, der eine gemeinsame Antigendeterminante aller HLA-MB-Antigene erkennt, reagiert dagegen nur mit glomerulären Endothelzellen und Rundzellen (siehe Tabellen 10 und 11 und Abbildung 3).
Bei den Ia-ähnliche Antigene tragenden Rundzellen handelt es sich wahrscheinlich vor allem um B-Zellen und Monocyten, die sich im Lumen der Glomerulumkapillaren befinden.
Viscerale und parietale Epithelzellen scheinen keine Ia-ähnlichen Antigene zu exprimieren.

Auch HÄYRY et al. (1980), NATALI et al. (1981), SCOTT et al. (1981) und MORRIS und TING (1982) konnten Ia-ähnliche Antigene zwar auf glomerulären Endothelzellen, nicht jedoch auf glomerulären Epithelzellen menschlicher Nieren nachweisen.
HART et al. (1981e) haben mit Anti-Ia-Antikörpern eine diffuse Anfärbung der Glomerula beobachtet, was nach ihrer Meinung darauf hindeutet, daß HLA-DR-Antigene nicht nur auf glomerulären Kapillarschlingen, sondern auch auf Mesangium- und/oder Epitheldeckzellen oder auf der Mesangiummatrix exprimiert sind.
Im Gegensatz dazu fanden HART und FABRE (1981b) in den Glomerula der Rattenniere Ia-Antigene nur auf dendritischen Zellen.

SCHREINER et al. (1981) konnten im Mesangium der Rattenniere Ia-positive und nicht Ia-Antigene tragende Zellen unterscheiden. Sie beschreiben die Ia-Determinanten exprimierenden Zellen als eine den mononukleären Phagocyten ähnliche, funktionell heterogene Zellpopulation, die vermutlich aus dem Knochenmark stammt und dem gewebsständigen Monocyten-Makrophagen-System angehört, dem unter anderem auch die Kupfferschen Sternzellen und die Alveolarmakrophagen der Lunge zugeordnet werden (MAUER et al., 1972).
Diese über Fc-Rezeptoren verfügenden Zellen besitzen die Fähigkeit zur Phagocytose (LATTA et al., 1960; FARQUHAR and PALADE, 1962; STRIKER et al., 1979; MICHAEL et al., 1980) und in bestimmtem Umfang auch zur Stimulation von Lymphocyten und zur Antigenpräsentation an T-Zellen (SCHREINER et al., 1981; FILLIT and ZABRISKIE, 1982; MORRIS and TING, 1982).
Um solche Zellen könnte es sich möglicherweise auch bei den hier beschriebenen, Ia-ähnliche Antigene tragenden Mesangiumzellen handeln.
Eine weitere Aufklärung über die Identität dieser Zellen bleibt elektronenmikroskopischen Untersuchungen vorbehalten.

Mit den monoklonalen Antikörpern TÜ 34, TÜ 35 und TÜ 43 können Ia-ähnliche Antigene je nach Niere auf 0 bis 80% der Tubuli, dabei vor allem auf proximalen Tubulusabschnitten, nachgewiesen werden. Dagegen zeigt der gegen eine gemeinsame Antigendeterminante der HLA-MB-Antigene gerichtete Antikörper TÜ 22 mit dem Tubulusepithel keine Reaktion.
Der dünne Teil der Henleschen Schleife und die distalen Tubuli scheinen keine Ia-ähnlichen Antigene zu exprimieren (vergleiche Tabellen 10 und 11).
Die Expression Ia-ähnlicher Antigene auf Tubulusepithelien variiert sowohl von Niere zu Niere als auch innerhalb der einzelnen Nieren sehr stark.

Ähnliche Ergebnisse fanden HART et al. (1981e) und MORRIS und TING (1982) in der menschlichen Niere sowie HART und FABRE (1981b, 1981c) in der Rattenniere. HÄYRY et al. (1980), NATALI et al. (1981) und SCOTT et al. (1981) ist es nicht gelungen, Ia-ähnliche Antigene auf den Tubuli menschlicher Nieren nachzuweisen.

Die diffuse Anfärbung der Tubulusepithelzellen, die - wie auch von HART und Mitarbeitern (HART and FABRE, 1981b, 1981c; HART et al., 1981e) und MORRIS und TING (1982) beobachtet - im basalen Teil der Zellen am stärksten ist, weist darauf hin, daß HLA-DR-Antigene wahrscheinlich sowohl auf der Zelloberfläche als auch im Zellinnern lokalisiert sind. HART et al. (1981e) berichten, daß die intrazelluläre Anfärbung der Tubuluszellen eher einer intrazellulären Exprimierung von HLA-DR-Antigenen entspricht als einer Reaktion des monoklonalen Antikörpers mit in Basalmembraneinfaltungen gelegenen HLA-DR-Antigenen. HART und FABRE (1981c) konnten in Experimenten an der Rattenniere zeigen, daß die Ia-Antigene in den Tubuluszellen produziert werden und nicht aus dem reabsorbierten Glomerulumfiltrat stammen.
HART und FABRE (1981c) vermuten, daß die in Tubuluszellen exprimierten Ia-Antigene unter Umständen dazu beitragen könnten, niedermolekulare Antigene, die ins Glomerulumfiltrat gelangen und dann in die Tubuli reabsorbiert werden, mit körpereigenen Ia-Antigenen in Kontakt zu bringen. Interessanterweise existiert im proximalen Tubuluskonvolut, welches bevorzugt mit Anti-DR-Antikörpern reagiert, ein aktiver Resorptionsmechanismus für Peptide (HART and FABRE, 1981c).
Möglicherweise spielen die auf Tubuluszellen exprimierten Ia-Antigene ähnlich wie die auf Endothelzellen exprimierten HLA-DR-Antigene (HIRSCHBERG et al., 1980, 1982) eine Rolle in der Antigenpräsentation an T-Helferzellen (PURI and LONAI, 1980).
Die Freisetzung intrazellulärer Ia-Antigene aus zerstörten Tubulusepithelzellen eines Nierentransplantats könnte ein zusätzlicher Antigenstimulus für die Bildung von Anti-DR-Antikörpern und für die Auslösung zellulärer Abstoßungsreaktionen sein (SOULILLOU et al., 1978; HART et al., 1981e).

Ebenso wie bei den Tubuli zeigen sich auch bei den größeren Gefäßen starke Schwankungen in der Exprimierung von MHC-Klasse-II-Antigenen. Ia-ähnliche Antigene lassen sich nur teilweise auf dem Endothel größerer Gefäße und auf Zellen in der Gefäßmedia und -adventitia nachweisen, wobei es sich wohl hauptsächlich um Muskelzellen und in die Gefäßwand eingewanderte Leukocyten handelt.

BALDWIN et al. (1980, 1981), HÄYRY et al. (1980), HART et al. (1981e)

und MORRIS und TING (1982) fanden auf menschlichen Nierengefäßen ebenfalls eine Exprimierung von Ia-Antigenen. Dagegen konnten NATALI et al. (1981) und SCOTT et al. (1981) in menschlichen Nieren sowie HART und FABRE (1981b) in Rattennieren keine Ia-Antigene auf Gefäßendothelien nachweisen. Die Beobachtungen, die HART et al. (1981e) und MORRIS und TING (1982) an menschlichem Nierengewebe gemacht haben, stimmen mit den hier gewonnenen Ergebnissen überein. Sie beschreiben, daß die Expression von Ia-Antigenen auf Gefäßendothelien sowohl innerhalb einzelner Nieren als auch von Niere zu Niere sehr unterschiedlich ist.
Im Gegensatz dazu sind Ia-Antigene auf den Endothelzellen aller peritubulären Kapillaren exprimiert. Dies ergaben auch die Untersuchungen von FORSUM et al. (1979), KOYOMA et al. (1979), BALDWIN et al. (1980), HÄYRY et al. (1980), HART et al. (1981e), NATALI et al. (1981), SCOTT et al. (1981) und MORRIS und TING (1982).

Der Nachweis von HLA-DR-Antigenen auf Kapillar- und Gefäßendothelien wird durch die Beobachtung gestützt, daß menschliche Endothelzellen in der gemischten Endothelzell-Lymphocyten-Kultur stimulieren können (HIRSCHBERG et al., 1975) und Anti-Ia-Antiseren für Endothelzellen cytotoxisch sind (HIRSCHBERG et al., 1979a, 1979b). Ferner binden isolierte Nierengefäßendothelzellen Xenoantiseren, die gegen HLA-DR-Antigene gerichtet sind (HÄYRY et al., 1980).
Möglicherweise spielen die auf Kapillar- und Gefäßendothelien exprimierten Ia-Antigene eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation an T-Lymphocyten (HIRSCHBERG et al., 1980, 1982) und als Angriffspunkte für zelluläre und humorale Immunreaktionen.
Bei vielen Nierentransplantaten wurden zwar trotz vorbestehender donorspezifischer Anti-B-Zell-Antikörper lange Transplantatüberlebenszeiten beobachtet (MORRIS et al., 1976; ETTENGER et al., 1979; PAUL et al., 1979a, 1979b, 1979c; TING and MORRIS, 1979; PAUL and CARPENTER, 1980), jedoch scheinen diese Antikörper nur zum Teil gegen HLA-DR-Alloantigene gerichtet zu sein (HART and FABRE, 1981d).

Bei den Ia-ähnliche Antigene tragenden Rundzellen im Interstitium handelt es sich wohl größtenteils um aus dem Kapillar- und Gefäßsystem ins Interstitium eingewanderte B-Zellen, aktivierte T-Zellen

und Monocyten. Zahlreiche ins Tubulusepithel abgestoßener Nieren eingewanderte Rundzellen, welche unter anderem von VOGT et al. (1970) beschrieben wurden, exprimieren ebenfalls Ia-ähnliche Antigene.

Außer den Ia-ähnliche Antigene tragenden Rundzellen können im Interstitium auch viele Ia-positive Zellen mit Zytoplasmaausläufern nachgewiesen werden (vergleiche Abbildungen 2 und 3), die hier in Anlehnung an TISHER (1981) als fibroblastenähnliche Zellen bezeichnet werden.
Auch HART und Mitarbeiter sowie MORRIS und TING berichten über die Exprimierung von Ia-Antigenen auf dendritischen interstitiellen Zellen der menschlichen Niere (HART et al., 1981e; MORRIS and TING, 1982) und der Rattenniere (HART and FABRE, 1981b).

ROMEN und THOENES (1970) sind der Ansicht, daß die interstitiellen Zellen der Niere möglicherweise bi- oder multifunktionell sind, das heißt, daß sie je nach den Erfordernissen vorwiegend histiocytäre oder fibrocytäre Eigenschaften entfalten und wahrscheinlich reversibel unter Ausbildung von Zwischenformen ineinander übergehen können. LANGER (1975, 1980) unterstützt aufgrund von elektronenmikroskopischen Untersuchungen an der Rattenniere die Vermutung, daß die Zellen des Niereninterstitiums fibrocytäre und histiocytäre Eigenschaften aufweisen.
Es ist noch unklar, ob es sich bei den Ia-Antigene exprimierenden dendritischen Zellen des Niereninterstitiums um solche bifunktionelle ortsständige Zellen handelt oder, wie HART und Mitarbeiter vermuten, um passagere Leukocyten (HART and FABRE, 1981b; HART et al., 1981e). HART und FABRE (1981a, 1981b) haben in Studien an Rattennierentransplantaten beobachtet, daß die dendritischen Zellen vom Donortyp nach der Transplantation verschwinden, woraus sie schließen, daß die dendritischen Zellen passagere Leukocyten sind.

Möglicherweise handelt es sich bei den Ia-positiven fibroblastenähnlichen Zellen des Niereninterstitiums um unterschiedliche Zelltypen; teils um ortsständige fibrocytäre-histiocytäre Zellen und teils um passagere Zellen. Dies müßte durch elektronenmikroskopische Studien

weiter geklärt werden.
Vielleicht besteht ein Bezug zu den vor allem in lymphatischen Geweben (SPRY et al., 1980; STEINMAN and NUSSENZWEIG, 1980; STEINMAN, 1981) und als sogenannte LANGERHANS Zellen unter anderem in Haut, Ösophagusschleimhaut und Mundschleimhaut beschriebenen, Ia-Antigene tragenden dendritischen Zellen (KLARESKOG et al., 1977; ROWDEN et al., 1977; FRIEDMANN, 1981).
STEINMAN und WITMER (1978) beobachteten, daß die dendritischen Zellen lymphatischer Gewebe die gemischte Lymphocyten-Reaktion hundertfach stärker stimulieren als Lymphocyten.
In Experimenten an Ratten haben LECHLER und BATCHELOR (1982) gezeigt, daß wenige dendritische Zellen vom Spendertyp eine akute Abstoßungsreaktion induzieren können, während hundertmal mehr B- oder T-Lymphocyten keine Reaktion hervorrufen. Ebenso wie MORRIS und TING (1982) sind sie der Ansicht, daß die Ia-positiven dendritischen Zellen den Hauptstimulus bei der Induktion von Abstoßungsreaktionen darstellen. Daneben spielen Ia-Antigene tragende dendritische Zellen vielleicht eine wichtige Rolle in der Antigenpräsentation. Das Niereninterstitium ist daher mit diesen Ia-Antigene exprimierenden Zellen wahrscheinlich aktiv an Immunreaktionen beteiligt.

4.3. Exprimierung von Antigendeterminanten myeloischer Zellen auf Rundzellen und Tubuluszellen in normalem und abgestoßenem Nierengewebe

Monoklonale Antikörper gegen HLA-unabhängige Antigene auf reiferen Vorstufen der Granulopoese (TÜ 5, TÜ 6, TÜ 8, TÜ 9) und auf einigen B- und T-Zellinien (TÜ 8, TÜ 9) reagieren in normalen und abgestoßenen Nieren mit Rundzellen in den Glomerula, im Interstitium und im Tubulusepithel. Welche Funktion diese Zellen im Tubulusepithel haben, ist noch nicht hinreichend bekannt. VOGT et al. (1970) diskutieren die Frage, ob nicht in der Niere, wie im Darm, vorwiegend jugendliche, noch nicht immunkompetente Zellen in den Epithelverband einwandern, und ob nicht der Kontakt mit den Tubulusepithelien beziehungsweise mit den von diesen Epithelien resorbierten oder an die Interzellularräume abgegebenen Substanzen einen Funktionswandel dieser Zellen induziert.
Das würde insofern zu den hier gemachten Beobachtungen passen, als die verwendeten Antikörper gegen Antigene myeloischer Vorläuferzellen und

bestimmter B- und T-Zellinien gerichtet sind.

Die von TÜ 5, TÜ 6, TÜ 8 und TÜ 9 erkannten Antigene sind außer auf Leukocyten auch auf einigen Tubulusepithelien exprimiert. TÜ 5 und TÜ 6 reagieren fast ausschließlich mit dem dünnen Teil der Henleschen Schleife, während TÜ 8 und TÜ 9 auch mit einigen proximalen Tubulusepithelien eine positive Reaktion zeigen (siehe Tabellen 12 und 13 und Abbildung 4).
Die betreffenden Antigene sind dabei vor allem im apikalen Teil der Tubulusepithelzellen lokalisiert (vergleiche Abbildung 4).

Die auf Tubulusepithelien exprimierten Differenzierungsantigene myeloischer und lymphatischer Zellen könnten bei der Transplantatabstoßung und bei anderen Nierenerkrankungen von Bedeutung sein.
Bei der Therapie myelo- oder lymphoproliferativer Erkrankungen mit monoklonalen Reagenzien gegen Differenzierungsantigene myeloischer oder lymphatischer Zellen ist zu beachten, daß diese oder ähnliche Antigene auch auf Tubuluszellen vorkommen und es daher zu einer schweren Schädigung des Nierengewebes kommen kann.

4.4. Reaktion von Antikörpern gegen T-Zell-Antigene mit normalem Nierengewebe und abgestoßenen Transplantatnieren

T-Zell-Antigene scheinen nicht auf nierenspezifischen Parenchymzellen und Endothelzellen exprimiert zu sein.
Die verwendeten T-Zell-Antikörper zeigen nur mit Lymphocyten in den Glomerula und im Interstitium eine positive Reaktion (vergleiche Tabellen 14 und 15).
In abgestoßenen Nieren sind diese Zellen gegenüber normalen Nieren stark vermehrt. Dabei fallen besonders die zahlreichen T-Zellen im Tubulusepithel auf.
Auch VOGT et al. (1970) beschreiben, daß in Nierentransplantaten die Zahl der in den Tubulusepithelverband eingewanderten Lymphocyten weit über der Norm liegt.

4.5. Exprimierung von Monocyten-Antigenen in normalen und abgestoßenen Nieren

Die von OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1 erkannten Monocyten-Antigene sind nur auf Monocyten (OKM 1) beziehungsweise auch schwach auf einigen glomerulären Endothelzellen (Anti-Human Monocyte 1) exprimiert.
Tubulusepithelien und andere Nierenzellen scheinen diese Antigene nicht auf ihrer Oberfläche zu tragen (siehe Tabellen 16 und 17).
Die mit OKM 1 und Anti-Human Monocyte 1 reagierenden Monocyten sind in normalen Nieren nur in geringer Zahl in den Glomerula und im Interstitium zu finden, während sie in den abgestoßenen Nieren stark vermehrt und auch ins Tubulusepithel eingewandert sind. Monocyten scheinen also einen beträchtlichen Anteil der bei Abstoßungsreaktionen ins Nierengewebe einwandernden Zellen auszumachen.

Die von Anti-Human Monocyte 1 erkannten Antigendeterminanten können außer auf Monocyten auch auf einigen glomerulären Kapillarendothelien nachgewiesen werden.
Ähnliches wird für die VEC-Antigene (VEC = Vascular Endothelial Cell) und E-M-Antigene (E-M = Endothelial Monocyte) beschrieben (MORAES and STASTNY, 1977a, 1977b; STASTNY, 1978, 1980; PAUL et al., 1979a; PAUL and CARPENTER, 1980; BALDWIN et al., 1981).
Diese Antigene, die nicht dem HLA-System angehören, sind sowohl auf Kapillar- und Gefäßendothelien exprimiert als auch auf Monocyten. Sie sollen bei der Nierentransplantation eine wesentliche Rolle spielen (CERILLI et al., 1978, 1981).
Bei akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen wurden Antikörper gegen E-M-Antigene (BALDWIN et al., 1981) und VEC-Antigene (MORAES and STASTNY, 1976; CERILLI et al., 1978, 1981; PAUL et al., 1979c) gefunden.
Vielleicht handelt es sich bei den mit Anti-Human Monocyte 1 reagierenden Antigenen um E-M- und VEC-ähnliche Antigene.

4.6. Reaktion zweier Antikörper gegen Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen mit normalen und abgestoßenen Nieren

Ebenso wie bestimmte T-Zell- und Monocyten-Antigene lassen sich die von TÜ 31 und TÜ 45 charakterisierten HLA-unabhängigen Leukocytenantigene nicht auf Nierenparenchymzellen und Endothelzellen, sondern nur auf Rundzellen nachweisen (siehe Tabelle 18).
Bemerkenswert ist die große Zahl TÜ 45-positiver Zellen im Tubulusepithel und in den Gefäßwänden abgestoßener Nieren.

4.7. Exprimierung eines T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen Antigens auf normalem und abgestoßenem Nierengewebe

Die von TÜ 4 erkannten, T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsamen, Antigene sind in normalen und abgestoßenen Nieren außer auf Leukocyten auch auf glomerulären Endothel- und Mesangiumzellen, Gefäß- und Kapillarendothelien sowie auf interstitiellen fibroblastenähnlichen Zellen exprimiert (vergleiche Tabelle 19).

Wie bereits aufgezeigt sind Endothelzellen und dendritische Zellen wesentlich an der Induktion von Abstoßungsreaktionen beteiligt. Vielleicht sind neben den HLA-Antigenen auch die auf diesen Zellen exprimierten HLA-unabhängigen Antigene für die Transplantatabstoßung und für andere Nierenerkrankungen von Bedeutung.

4.8. Klinische Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse

Der Nachweis von MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Antigenen auf nierenspezifischen Zellen und Endothelzellen macht verständlich, weshalb HLA-kompatible Leichennierentransplantate gegenüber HLA-inkompatiblen Transplantaten eine wesentlich bessere Prognose haben. Neuere Untersuchungen ergaben, daß eine weitere Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit unter anderem durch verbessertes "Matching" für HLA-D-Region assoziierte Antigene erreicht werden kann (MÜLLER et al., 1983b). Daher ist die Lokalisation von MHC-Klasse-II-Antigenen im menschlichen Nierengewebe von besonderem klinischem Interesse.

Inwieweit auch die auf Nierenzellen exprimierten HLA-unabhängigen Leukocytenantigene bei der Nierentransplantatabstoßung eine Rolle spielen, bleibt durch klinische und experimentelle Studien weiter zu klären.

Außer für die Induktion von Abstoßungsreaktionen ist die Exprimierung von HLA-Antigenen und immunkompetenten HLA-unabhängigen Antigenen auf Nierenparenchymzellen und Endothelzellen wahrscheinlich auch für die Entstehung und Unterhaltung anderer immunologisch bedingter Nierenerkrankungen, wie zum Beispiel verschiedener Nephritiden, von Bedeutung.

Beim therapeutischen Einsatz monoklonaler Reagenzien gegen Differenzierungsantigene myeloischer oder lymphatischer Zellen - beispielsweise bei der Therapie bestimmter Leukämieformen - ist zu berücksichtigen, daß diese oder ähnliche Antigendeterminanten auch auf Nierenzellen vorkommen und somit eine Therapie mit solchen Reagenzien zu einer schweren Schädigung der Niere führen kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Auf Gefrierschnitten von 13 menschlichen Nieren - darunter 3 normale Spendernieren, 7 Tumornieren, von denen jeweils ein makroskopisch und mikroskopisch tumorfreier Anteil verwendet wurde, und 3 abgestoßene Transplantatnieren - wurden mit Hilfe monoklonaler Antikörper und der indirekten Immunperoxidasemethode HLA-Antigene und HLA-unabhängige Leukocytenantigene nachgewiesen.

HLA-ABC-Antigene sind auf allen Glomerulumzellen, auf 40 bis 80% der Tubulusepithelien normaler Nieren, 80 bis 100% der Tubulusepithelien abgestoßener Nieren, Gefäß- und Kapillarendothelien und auf Rundzellen und fibroblastenähnlichen interstitiellen Zellen exprimiert.

Ia-ähnliche Antigene konnten auf glomerulären Endothel- und Mesangiumzellen und auf 0 bis 80% der Tubulusepithelien, wobei es sich vor allem um proximale Tubulusabschnitte handelt, nachgewiesen werden. Außerdem sind Ia-ähnliche Antigene auf Kapillarendothelzellen, auf einem Teil der Gefäßendothelien sowie auf Rundzellen und zahlreichen fibroblastenähnlichen interstitiellen Zellen exprimiert. Die Expression Ia-ähnlicher Antigene auf Tubulusepithelien und Gefäßendothelzellen variiert sowohl innerhalb der einzelnen Nieren als auch von Niere zu Niere sehr stark.
Ein gegen eine gemeinsame Antigendeterminante der HLA-MB-Antigene gerichteter monoklonaler Antikörper zeigt nur mit glomerulären Endothelzellen sowie mit Rundzellen und fibroblastenähnlichen Zellen des Interstitiums eine positive Reaktion.

Antigendeterminanten myeloischer Vorläuferzellen und bestimmter B- und T-Zellinien lassen sich außer auf Leukocyten auch auf dem dünnen Teil der Henleschen Schleife und auf einigen proximalen Tubulusepithelien nachweisen.

T-Zell-Antigene, bestimmte Monocyten-Antigene und die von zwei der verwendeten Antikörper charakterisierten Antigendeterminanten hämatopoetischer Zellen scheinen nur auf den entsprechenden Leukocyten, nicht jedoch auf nierenspezifischen Zellen und Endothelzellen exprimiert zu sein.

Einer der Antikörper gegen Monocyten-Antigene reagiert außer mit Monocyten auch mit einigen glomerulären Endothelzellen.

T-Zellen und myeloischen Zellen gemeinsame Antigendeterminanten sind auf glomerulären Endothel- und Mesangiumzellen, Gefäß- und Kapillarendothelien sowie auf Rundzellen und fibroblastenähnlichen interstitiellen Zellen lokalisiert.

Zusammenfassend zeigt sich, daß sowohl HLA-Antigene als auch verschiedene HLA-unabhängige Leukocytenantigene auf Nierenparenchym- und Endothelzellen exprimiert sind. Dies ist wahrscheinlich für die Transplantatabstoßung und für weitere immunologisch bedingte Nierenerkrankungen von wesentlicher Bedeutung.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ALBINI,B., BRENTJENS,J.R., ANDRES,G.A. (1979)
The immunopathology of the kidney
1.ed., Edward Arnold, London

ALBRECHTSEN,D., JERVELL,J., SOLHEIM,B.G., FLATMARK,A., HALVORSEN,S., THORSBY,E. (1978)
Significance of HLA-D/DR matching in renal transplantation
Lancet 2, 1126-1127

BACH,F.H., VOYNOW,N.K. (1966)
One-way stimulation in mixed leukocyte cultures
Science 153, 545-547

BALDWIN,W.M. III., CLAAS,F.H., ES,L.A.van, ROOD,J.J.van (1981)
Distribution of endothelial-monocyte and HLA antigens on renal vascular endothelium
Transplant.Proc. 13, 103-107

BALDWIN,W.M. III., FRANS,H., CLAAS,J., ES,L.A.van, ROOD,J.J.van (1980)
HLA-A,B,DR and endothelial-specific antigens in kidney-graft rejection
Immunology today 1, 110-111

BARNSTABLE,C.J., JONES,E.A., CRUMPTON,M.J. (1978a)
Isolation, structure and genetics of HLA-A,-B,-C and DRw (Ia) antigens
Br.Med.Bull. 34, 241-246

BARNSTABLE,C.J., BODMER,W.F., BROWN,G., GALFRE,G., MILSTEIN,C., WILLIAMS,A.F., ZIEGLER,A. (1978b)
Production of monoclonal antibodies to group A erythrocytes, HLA and other human cell surface antigens - new tools for genetic analysis
Cell 14, 9-20

BODMER,W.F. (1978a)
The HLA system: Introduction
Br.Med.Bull. 34, 213-216

BODMER,W.F. (1978b)
Ia antigens. Definition of the HLA-DRw specificities
Br.Med.Bull. 34, 233-240

BODMER,W.F. (1981)
HLA structure and function: a contemporary view
Tissue Antigens 17, 9-20

BREARD,J., REINHERZ,E.L., KUNG,P.C., GOLDSTEIN,G., SCHLOSSMAN,S.F. (1980)
A monoclonal antibody reactive with human peripheral blood monocytes
J.Immunol. 124, 1943-1948

BRODSKY,F.M., PARHAM,P., BARNSTABLE,C.J., CRUMPTON,M.J., BODMER,W.F. (1979)
Monoclonal antibodies for analysis of the HLA-system
Immunol.Rev. 47, 3-61

CERILLI,J., HOLLIDAY,J.E., KOOLEMANS-BEYNEN,A. (1978)
An analysis of the cell specificity of the antibody response accompanying human renal allograft rejection
Surgery 83, 726-730

CERILLI,G.J., BRASILE,L., GALOUZIS,T., DeFRANCIS,M.E. (1981)
Clinical significance of antimonocyte antibody in kidney transplant recipients
Transplantation 32, 495-497

CICCIARELLI,J.C., BERNOCO,D., TERASAKI,P.I., SHIRAHAMA,S. (1978)
Studies of HLA-A,-B,-C and -D antigens on monocytes
Transplant.Proc. 10, 863-865

COLBAUGH,P., STASTNY,P. (1978)
Antigens in human monocytes. III. Use of monocytes in typing for HLA-D related (DR) antigens
Transplant.Proc. 10, 871-874

DAUSSET,J. (1954).
Leuco-agglutinins. IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion
Vox Sang. 4, 190-198

DAUSSET,J. (1958)
Iso-leuco-anticorps
Acta haemat. 20, 156-166

DEGOS,L. (1980)
Supertypic HLA-DR specificities, 570-571
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

DIXON,F.J. (1968)
The pathogenesis of glomerulonephritis
Am.J.Med. 44, 493-498

DUQUESNOY,R.J., MARRARI,M. (1980a)
MB system, 552-555
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

DUQUESNOY,R.J., MARRARI,M., ANNEN,K.B. (1979)
Identification of an HLA-DR-associated system of B-cell alloantigens
Transplant.Proc. 11, 1757-1760

DUQUESNOY,R.J., MARRARI,M., VIEIRA,J. (1980b)
Definition of MB and MT antigens by 8th international histocompatibility
workshop B cell alloantiserum clusters, 861-863
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

DUQUESNOY,R.J., ANNEN,K.B., MARRARI,M., KAUFFMAN,H.M. (1980c)
Association of MB compatibility with successful intrafamilial
kidney transplantation
N.Engl.J.Med. 302, 821-825

ETTENGER,R.B., UITTENBOGAART,C.H., PENNISI,A.J., MALEKZADEH,M.H.,
FINE,R.N. (1979)
Long-term cadaver allograft survival in the recipient with a
positive B lymphocyte crossmatch
Transplantation 27, 315-318

FARQUHAR,M.G., PALADE,G.E. (1962)
Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus: Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third" cell
J.Cell Biol. 13, 55-87

FILLIT,H.M., ZABRISKIE,J.B. (1982)
Cellular immunity in glomerulonephritis
Am.J.Path. 109, 227-243

FISH,A.J., MICHAEL,A.F. (1979)
Immunopathogenesis of renal disease, 541-583
in: EARLY,L.E., GOTTSCHALK,C.W. (eds.):
Strauss and Welt's diseases of the kidney
Volume I, 3.ed., Little, Brown and Company, Boston

FORSUM,U., KLARESKOG,L., PETERSON,P.A. (1979)
Distribution of Ia-antigen-like molecules on non-lymphoid tissues
Scan.J.Immunol. 9, 343-349

FRIEDMANN,P.S. (1981)
The immunobiology of Langerhans cells
Immunology today 2, 124-128

GALFRE,G., HOWE,S.C., MILSTEIN,C., BUTCHER,G.W., HOWARD,J.C. (1977)
Antibodies to major histocompatibility antigens produced by hybrid cell lines
Nature 266, 550-552

GOEKEN,N.E., THOMPSON,J.S., CO,R.J. (1981)
A 2-year trial of prospective HLA-DR matching
Transplantation 32, 522-527

HÄYRY,P., WILLEBRAND,E.v., ANDERSSON,L.C. (1980)
Expression of HLA-ABC and -DR locus antigens on human kidney, endothelial, tubular and glomerular cells
Scand.J.Immunol. 11, 303-310

HART,D.N.J., FABRE,J.W. (1981a)
Localization of MHC antigens in long-surviving rat renal allografts: probable implication of the passenger leukocyte in graft adaption
Transplant.Proc. 13, 95-99

HART,D.N.J., FABRE,J.W. (1981b)
Major histocompatibility complex antigens in rat kidney, ureter and bladder
Transplantation 31, 318-325

HART,D.N.J., FABRE,J.W. (1981c)
Endogenously produced Ia antigens within cells of convoluted tubules of rat kidney
J.Immunol. 126, 2109-2113

HART,D.N.J., FABRE,J.W. (1981d)
Passive enhancement of rat renal allografts using mouse monoclonal xenoantibodies
Transplantation 32, 431-436

HART,D.N.J., FUGGLE,S.V., WILLIAMS,K.A., FABRE,J.W., TING,A., MORRIS,P.J. (1981e)
Localization of HLA-ABC and DR antigens in human kidney
Transplantation 31, 428-433

HIRSCHBERG,H., BERGH,O.J., THORSBY,E. (1980)
Antigen presenting properties of human vascular endothelial cells
J.Exp.Med. 152, 249s-255s

HIRSCHBERG,H., BRAATHEN,L.R., THORSBY,E. (1982)
Antigen presentation by vascular endothelial cells and epidermal Langerhans cells: The role of HLA-DR
Immunol.Rev. 66, 57-77

HIRSCHBERG,H., MOEN,T., THORSBY,E. (1979a)
Complement and cell-mediated specific destruction of human endothelial cells treated with anti-DRw antisera
Transplant.Proc. 11, 776-778

HIRSCHBERG,H., MOEN,T., THORSBY,E. (1979b)
Specific destruction of human endothelial cell monolayers by anti-DRw antisera
Transplantation 28, 116-120

HIRSCHBERG,H., EVENSEN,S.A., HENRIKSEN,T., THORSBY,E. (1975)
The human mixed lymphocyte-endothelium culture interaction
Transplantation 19, 495-504

HUSBY,G., TUNG,K.S.K., WILLIAMS,R.C. Jr. (1981)
Characterization of renal tissue lymphocytes in patients with interstitial nephritis
Am.J.Med. 70, 31-38

JOYSEY,V.C., WOLF,E. (1978)
HLA-A,-B and -C antigens, their serology and cross-reaction
Br.Med.Bull. 34, 217-222

KAUFMAN,J.F., ANDERSEN,R.L., STROMINGER,J.L. (1980)
HLA-DR antigens have polymorphic light chains and invariant heavy chains as assessed by lysine containing tryptic peptide analysis
J.Exp.Med. 152, 37s-53s

KLARESKOG,L., TJERNLUND,U., FORSUM,U., PETERSON,P.A. (1977)
Epidermal Langerhans cells express Ia antigens
Nature 268, 248-250

KO,H.-S., FU,S.M., WINCHESTER,R.J., YU,D.T.Y., KUNKEL,H.G. (1979)
Ia determinants on stimulated human T lymphocytes
J.Exp.Med. 150, 246-255

KÖHLER,G., MILSTEIN,C. (1975)
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity
Nature 256, 495-497

KÖHLER,G., MILSTEIN,C. (1976)
Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion
Eur.J.Immunol. 6, 511-519

KOYOMA,K., FUKUNISHI,T., BARCOS,M., TANIGAKI,N., PRESSMAN,D. (1979)
Human Ia-like antigens in non-lymphoid organs
Immunology 38, 333-341

KRAKAUER,H. (1980)
Summary and evaluation of conference on organ-specific alloantigens
Transplant.Proc. 12, 147-149

KUNG,P.C., TALLE,M.A., DeMARIA,M.E., BUTLER,M.S., LIFTER,J.,
GOLDSTEIN,G. (1980)
Strategies for generating monoclonal antibodies defining human
T-lymphocyte differentiation antigens
Transplant.Proc. 12, 141-146

LAEMMLI,U.K. (1970)
Cleavage of structural proteins during the assembly of bacteriophage T 4
Nature 227, 680-685

LANGER,K.H. (1975)
Niereninterstitium - Feinstrukturen und Kapillarpermeabilität
I. Feinstrukturen der zellulären und extrazellulären Komponenten
des peritubulären Niereninterstitiums
Cytobiologie 10, 161-184

LANGER,K.H. (1980)
Renal interstitium ultrastructure and capillary permeability, 431-442
in: MAUNSBACH,A.B., OLSEN,T.S., CHRISTENSEN,E.J. (eds.):
Functional ultrastructure of the kidney
1.ed., Academic Press, London

LATTA,H., MAUNSBACH,A.B., MADDEN,S.C. (1960)
The centrolobular region of the renal glomerulus studied by
electron microscopy
J.Ultrastr.Res. 4, 455-472

LAZELARI,P. (1980)
Organ-specific and systemic alloantigens: Interrelationships
and biologic implications
Transplant.Proc. 12, 12-21

LECHLER,R.I., BATCHELOR,J.R. (1982)
Restoration of immunogenicity to passenger cell-depleted kidney allografts by the addition of donor strain dendritic cells
J.Exp.Med. 155, 31-41

MAUER,S.M., FISH,A.J., BLAU,E.B., MICHAEL,A.F. (1972)
The glomerular mesangium. I. Kinetic studies of macromolecular uptake in normal and nephrotic rats
J.Clin.Invest. 51, 1092-1101

MICHAEL,A.F., KEANE,W.F., RAIJ,L., VERNIER,R.L., MAUER,S.M. (1980)
The glomerular mesangium
Kidney Int. 17, 141-154

MICHAELIDES,M., McKENZIE,J.F.C. (1981)
Detection of Ia alloantigens on phytohemagglutinin-stimulated T blast cells
Transplantation 31, 330-333

MOEN,T., ALBRECHTSEN,D., FLATMARK,A., JAKOBSEN,A., JERVELL,J., HALVORSEN,S., SOLHEIM,B.G., THORSBY,E. (1980)
Importance of HLA-DR matching in cadaveric renal transplantation. A prospective one center study of 170 transplants
N.Engl.J.Med. 303, 850-854

MORAES,J.R., STASTNY,P. (1976)
Eight groups of human endothelial cell alloantigens
Tissue Antigens 8, 273-276

MORAES,J.R., STASTNY,P. (1977a)
Human endothelial cell antigens: molecular independence from HLA and expression in blood monocytes
Transplant.Proc. 9, 605-607

MORAES,J.R., STASTNY,P. (1977b)
A new antigen system expressed in human endothelial cells
J.Clin.Invest. 60, 449-454

MORRIS,P.J., TING,A. (1982)
Studies of HLA-DR with relevance to renal transplantation
Immunol.Rev. 66, 103-131

MORRIS,P.J., TING,A., DAAR,A.S., OLIVER,D. (1976)
B-cell alloantibodies and renal allografts
Lancet 2, 312-313

MÜLLER,C., SCHÜCH,K., PAWELEC,G., WILMS,K., WERNET,P. (1982)
Immunohistology of graft-versus-host disease mediated skin lesions and its correlation to a large granular lymphocyte surface phenotype and function
Blut 44, 89-94

MÜLLER,G.A. (1982)
Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen glomeruläre und tubuläre Antigene
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 88, 900-903

MÜLLER,G.A., MÜLLER,C. (1983a)
Characterisation of renal antigens on distinct parts of the human nephron by monoclonal antibodies
Klin.Wochenschr. 61, 893-902

MÜLLER,G.A., WERNET,P. (1979)
HLA-DR serology in transplantation
Immunobiology 156, 231-232

MÜLLER,G.A., WERNET,P., BALDWIN,W., ES,L.A.van (1981a)
Die Verteilung von HLA-DR-Antigenen auf glomerulären Epithelzellen und peritubulären Kapillarendothelien der menschlichen Niere
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 87, 697-699

MÜLLER,G.A., MÜLLER,C., LIEBAU,G., KÖMPF,J., ISING,H., WERNET,P. (1981b)
Strong association of idiopathic membranous nephropathy (IMN) with HLA-DR 3 and MT 2 without involvement of HLA-B 18 and no association to BfF 1
Tissue Antigens 17, 332-337

MÜLLER,G.A., MÜLLER,C., BOCKHORN,H., LENHARD,V., DREIKORN,K., FETTA,R.F., WILMS,H., FASSBINDER,W., GUMBEL,B., ALBERT,F.W., EWALD,R.W., GOLDMANN,S., SPRENGER-KLASEN,I., FRANZ,H.E., WERNET,P. (1983b)
HLA-DR-MT matching improves graft survival rate in cadaver kidney transplantation
Klin.Wochenschr. 61, 17-23

MÜLLER,G., BOCKHORN,H., LENHARD,V., FISCHER,E., DREIKORN,K., FETTA,R.F., JANSEN,A., HALBFASS,H.J., WILMS,H., DORN-ZACHERTZ,D., FASSBINDER,W., GUMBEL,B., ALBERT,F.W., EWALD,R.W., GOLDMANN,S., FRANZ,H.-E., WERNET,P. (1980)
Höhere Erfolgsraten bei der Nierentransplantation durch die HLA-DR-Typisierung
Dtsch.med.Wschr. 105, 401-405

MURRAY,J.E., TILNEY,N.L., WILSON,R.E. (1976)
Renal transplantation: a twenty-five year experience
Ann.Surg. 184, 565-573

NATALI,P.G., DE MARTINO,C., QUARANTA,V., NICOTRA,M.R., FREZZA,F., PELLEGRINO,M.A., FERRONE,S. (1981)
Expression of Ia-like antigens in normal human nonlymphoid tissues
Transplantation 31, 75-78

OPELZ,G., TERASAKI,P.I. (1980)
International histocompatibility workshop study on renal transplantation, 592-624
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

OPELZ,G., MICKEY,M.R., TERASAKI,P.I. (1977)
Calculations on long-term graft and patient survival in human kidney transplantation
Transplant.Proc. 9, 27-30

PARK,M.S., TERASAKI,P.I. (1980a)
Second DR locus, 578-582
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

PARK,M.S., TERASAKI,P.I., BERNOCO,D., IWAKI,Y. (1978)
Evidence for a second B-cell locus separate from the DR locus
Transplant.Proc. 10, 823-828

PARK,M.S., TERASAKI,P.I., NAKATA,S., AOKI,D. (1980b)
Supertypic DR groups: MT 1, MT 2 and MT 3, 854-857
in: TERASAKI,P.I. (ed.):
Histocompatibility testing 1980
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles

PAUL,L.C., CARPENTER,C.B. (1980)
Antibodies against renal endothelial alloantigens
Transplant.Proc. 12, 43-48

PAUL,L.C., ES,L.A.van, KALFF,M.W., DE GRAEFF,J. (1979a)
Intrarenal distribution of endothelial antigens recognized by
antibodies from renal allograft recipients
Transplant.Proc. 11, 427-430

PAUL,L.C., CLAAS,F.H., ES,L.A.van, KALFF,M.W., DE GRAEFF,J. (1979b)
Accelerated rejection of a renal allograft associated with
pretransplantation antibodies directed against donor antigens
on endothelium and monocytes
N.Engl.J.Med. 300, 1258-1260

PAUL,L.C., ES,L.A.van, ROOD,J.J.van, LEEUWEN,A.van, DE LA RIVIERE,G.B.,
DE GRAEFF,J. (1979c)
Antibodies directed against antigens on the endothelium of peritubular
capillaries in patients with rejecting renal allografts
Transplantation 27, 175-179

PAWELEC,G.P., SHAW,S., ZIEGLER,A., MÜLLER,C., WERNET,P. (1982)
Differential inhibition of HLA-D- or SB-directed secondary lymphoproliferative responses with monoclonal antibodies detecting human Ia-like determinants
J.Immunol. 129, 1070-1075

PERSIJN,G.G., GABB,B.W., LEEUWEN,A.van, NAGTEGAAL,A., HOOGEBOOM,J., ROOD,J.J.van (1978)
Matching for HLA antigens of A, B and DR loci in renal transplantation by Eurotransplant
Lancet 1, 1278-1281

PURI,J., LONAI,P. (1980)
Mechanisms of antigen binding by T cells: H-2 (I-A) restricted binding of antigen plus Ia by helper cells
Eur.J.Immunol. 10, 273-281

REES,A.J., PETERS,D.K., COMPSTON,D.A., BATCHELOR,J.R. (1978)
Strong association between HLA-DRw 2 and antibody-mediated Goodpasture's syndrome
Lancet 1, 966-968

REINHERZ,E.L., KUNG,P.C., GOLDSTEIN,G., SCHLOSSMAN,S.F. (1980a)
A monoclonal antibody reactive with the human cytotoxic/suppressor T cell subset previously defined by a heteroantiserum termed TH 2
J.Immunol. 124, 1301-1307

REINHERZ,E.L., KUNG,P.C., GOLDSTEIN,G., LEVEY,R.H., SCHLOSSMAN,S.F. (1980b)
Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77, 1588-1592

ROMEN,W., THOENES,W. (1970)
Histiocytäre und fibrocytäre Eigenschaften der interstitiellen Zellen der Nierenrinde
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 5, 365-375

ROWDEN,G., LEWIS,M.G., SULLIVAN,A.K. (1977)
Ia antigen expression on human epidermal Langerhans cells
Nature 268, 247-248

ROY,J.G., HARE,D.B., PEDERSEN,P.D. (eds.) (1974)
Manual of Tissue Typing Techniques, 20-22
(DHEW Publication No. NIH 75-545)
D.C. Government Printing Office, Washington

SCHREINER,G.F., KIELY,J.-M., COTRAN,R.S., UNANUE,E.R. (1981)
Characterization of resident glomerular cells in the rat expressing Ia determinants and manifesting genetically restricted interactions with lymphocytes
J.Clin.Invest. 68, 920-931

SCOTT,H., BRANDTZAEG,P., HIRSCHBERG,H., SOLHEIM,B.G., THORSBY,E. (1981)
Vascular and renal distribution of HLA-DR-like antigens
Tissue Antigens 18, 195-202

SHACKELFORD,D.A., KAUFMAN,J.F., KORMAN,A.J., STROMINGER,J.L. (1982)
HLA-DR antigens: structure, separation of subpopulations, gene cloning and function
Immunol.Rev. 66, 133-187

SOULILLOU,J.P., PEYRAT,M.A., GUENEL,J. (1978)
Association between treatment-resistant kidney-allograft rejection and post-transplant appearance of antibodies to donor B-lymphocyte allo-antigens
Lancet 1, 354-356

SPRY,C.J.F., PFLUG,A.J., JANOSSY,G., HUMPHREY,J.H. (1980)
Large mononuclear (veiled) cells with "Ia-like" membrane antigens in human afferent lymph
Clin.Exp.Immunol. 39, 750-755

STASTNY,P. (1978)
Endothelial-monocyte antigens in man
Transplant.Proc. 10, 875-877

STASTNY,P. (1980)
Endothelial-monocyte antigens
Transplant.Proc. 12, 32-36

STEIN,H., TOLKSDORF,G., LENNERT,K., RODT,H., GERDES,J. (1980)
Immunohistologic analysis of the organisation of normal lymphoid tissue and Non-Hodgkin's lymphomas
J.Histochem.Cytochem. 28, 746-760

STEIN,H., UCHAŃSKA-ZIEGLER,B., GERDES,J., LENNERT,K., ZIEGLER,A., WERNET,P. (1982)
Hodgkin and Sternberg-Reed cells contain antigens specific for late cells of granulopoiesis
Int.J.of Cancer 29, 283-290

STEINMAN,R.M. (1981)
Dendritic cells
Transplantation 31, 151-155

STEINMAN,R.M., NUSSENZWEIG,M.C. (1980)
Dendritic cells: features and functions
Immunol.Rev. 53, 127-147

STEINMAN,R.M., WITMER,M.D. (1978)
Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed lymphocyte reaction in mice
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 75, 5132-5136

STERNBERGER,L.A. (1974)
Immunocytochemistry
1.ed., Prentic Hall, Englewood Cliffs, New Jersey

STERNBERGER,L.A., HARDY,P.H. Jr., CUCULIS,J.J., MEYER,H.G. (1970)
The unlabeled antibody-enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes
J.Histochem.Cytochem. 18, 315-333

STRIKER,G.E., MANNIK,M., TUNG,M. (1979)
Role of marrow-derived monocytes and mesangial cells in removal of immune complexes from renal glomeruli
J.Exp.Med. 149, 127-136

SUCIU-FOCA,N., GODFREY,M., ROHOWSKY,C., McKIERNAN,P., SUSINNO,E., BROELL,J. (1979)
Evidence that HLA-D is different from DR and that two different HLA loci code for B-cell antigens
Transplant.Proc. 11, 1781-1787

SUCIU-FOCA,N., WEINER,J., ROHOWSKY,C., McKIERNAN,P., SUSINNO,E., RUBINSTEIN,P. (1978)
Indications that Dw and DRw determinants are controlled by distinct (but closely linked) genes
Transplant.Proc. 10, 799-804

TANIGAKI,N., TOSI,R. (1982)
The genetic control of human Ia alloantigens: a three-loci model derived from the immunochemical analysis of 'supertypic' specificities
Immunol.Rev. 66, 5-37

TERASAKI,P.I., OPELZ,G., MICKEY,M.R. (1978)
Summary of kidney transplant data, 1977 - factors affecting graft outcome
Transplant.Proc. 10, 417-421

TERMIJTELEN,A., LEEUWEN,A.van, ROOD,J.J.van (1982)
HLA-linked lymphocyte activating determinants
Immunol.Rev. 66, 79-101

TERMIJTELEN,A., BOETTCHER,B., BRADLEY,B.A., D'AMARO,J., LEEUWEN,A.van, ROOD,J.J.van (1980)
DR typing in Australian aborigines. An indication for a second locus in the HLA-D region defined by serology
Tissue Antigens 16, 140-146

THORSBY,E., MOEN,T., SOLHEIM,B.G., ALBRECHTSEN,D., JAKOBSEN,A., JERVELL,J., HALVORSEN,S., FLATMARK,A. (1981)
Influence of HLA matching in cadaveric renal transplantation. Experience from one Scandiatransplant center
Tissue Antigens 17, 83-90

TING,A., MORRIS,P.J. (1978)
Matching for B-cell antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation
Lancet 1, 575-577

TING,A., MORRIS,P.J. (1979)
Development of donor-specific B lymphocyte antibodies after renal transplantation. No correlation with graft outcome
Transplantation 28, 13-17

TING,A., MORRIS,P.J. (1980a)
Powerful effect of HLA-DR matching on survival of cadaveric renal allografts
Lancet 2, 282-285

TING,A., WILLIAMS,K.A., MORRIS,P.J. (1980b)
HLA-DR matching and B-cell crossmatching in renal transplantation
Transplant.Proc. 12, 495-501

TISHER,C.C. (1981)
Anatomy of the kidney, 3-75
in: BRENNER,B.M., RECTOR,F.C. Jr. (eds.):
The kidney
2.ed., W.B. Saunders, Philadelphia

TOSI,R., TANIGAKI,N., CENTIS,D., FERRARA,G.B., PRESSMAN,D. (1978)
Immunological dissection of human Ia molecules
J.Exp.Med. 148, 1592-1611

UCHANSKA-ZIEGLER,B., WERNET,P., ZIEGLER,A. (1981)
Monoclonal antibodies against human lymphoid and myeloid antigens: AMML cells as immunogen, 243-246
in: KNAPP,W. (ed.):
Proceedings of leukemia marker conference
Academic Press, London

UGOLINI,V., NUNEZ,G., SMITH,G.R., STASTNY,P., CAPRA,J.D. (1980)
Initial characterization of monoclonal antibodies against human monocytes
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77, 6764-6768

VOGT,W., HAUSSMANN,P., BOHLE,A. (1970)
Über die lympho-epithelialen Beziehungen in menschlichen Nierentransplantaten
Klin.Wschr. 48, 1327-1330

WEIL,R. III., STARZL,T.E., PORTER,K.A., KERSHAW,M., SCHRÖTER,G.P., KOEP,L.J. (1980)
Renal isotransplantation without immunosuppression
Ann.Surg. 192, 108-110

WERNET,P. (1976)
Die Bedeutung von Blutzellantigenen für Diagnostik und Prävention innerer Erkrankungen
Therapiewoche 26, 8490-8502

WERNET,P. (1979)
Human Ia-type alloantigens: methods of detection, aspects of chemistry and biology, markers of disease states
Transplant.Rev. 30, 271-298

WILLIAMS,K.A., HART,D.N.J., FABRE,J.W., MORRIS,P.J. (1980)
Distribution and quantitation of HLA-ABC and DR (Ia) antigens on human kidney and other tissues
Transplantation 29, 274-279

WILSON,C.B., DIXON,F.J. (1973)
Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis
Kidney Int. 3, 74-89

WILSON,C.B., DIXON,F.J. (1974a)
Diagnosis of immunopathologic renal disease
Kidney Int. 5, 389-401

WILSON,C.B., DIXON,F.J. (1974b)
Immunopathology and glomerulonephritis
Ann.Rev.Med. 25, 83-98

WILSON,C.B., DIXON,F.J. (1976)
The renal response to immunological injury, 838-940
in: BRENNER,B.M., RECTOR,F.C. Jr. (eds.):
The kidney
1.ed., W.B. Saunders, Philadelphia

WILSON,C.B., BRENNER,B.M., STEIN,J.H. (1979)
Immunological mechanisms of renal disease
1.ed., Churchill Livingstone, New York

WIMAN,K., CURMAN,B., FORSUM,U., KLARESKOG,L., MALMNÄS-TJERNLUND,U., RASK,L., TRÄGÅRDH,L., PETERSON,P.A. (1978)
Occurence of Ia antigens on tissues of non-lymphoid origin
Nature 276, 711-713

WINCHESTER,R.J., ROSS,G.D., JAROWSKI,C.I., WANG,C.Y., HALPER,J., BROXMEYER,H.E. (1977)
Expression of Ia-like antigen molecules on human granulocytes during early phases of differentiation
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 74, 4012-4016

YU,D.T.Y., McCUNE,J.M., FU,S.M., WINCHESTER,R.J., KUNKEL,H.G. (1980)
Two types of Ia-positive cells
J.Exp.Med. 152, 89s-98s

ZIEGLER,A. (1980)
Monoclonal antibodies as tools in hematology
Blut 41, 1-10

ZIEGLER,A., MILSTEIN,C. (1979)
A small polypeptide different from $ß_2$-microglobulin associated with a human cell surface antigen
Nature 279, 243-244

ZIEGLER,A., UCHAŃSKA-ZIEGLER,B., ZEUTHEN,J., WERNET,P. (1982)
HLA antigen expression at the single cell level on a K 562 x B cell hybrid: An analysis with monoclonal antibodies using bacterial binding assays
Somat.Cell Genet. 8, 775-789

ZIEGLER,A., UCHAŃSKA-ZIEGLER,B., ROSENFELDER,G., BRAUN,D.G., WERNET,P. (1981)
Heterogeneity of established human hematopoietic cell lines: surface antigens detected by monoclonal antibodies and glycosphingolipid patterns, 317-320
in: KNAPP,W. (ed.):
Proceedings of leukemia marker conference
Academic Press, London

ZIMMERMANN,R., OZER,H., DeWOLF,W.C., EVANS,R.L., YUNISLAND,E.J., SCHLOSSMAN,S.F. (1979)
The detection of Ia-like and DRw antigens on activated T cells
Transplant.Proc. 11, 1770-1773

A N H A N G: Abbildungen

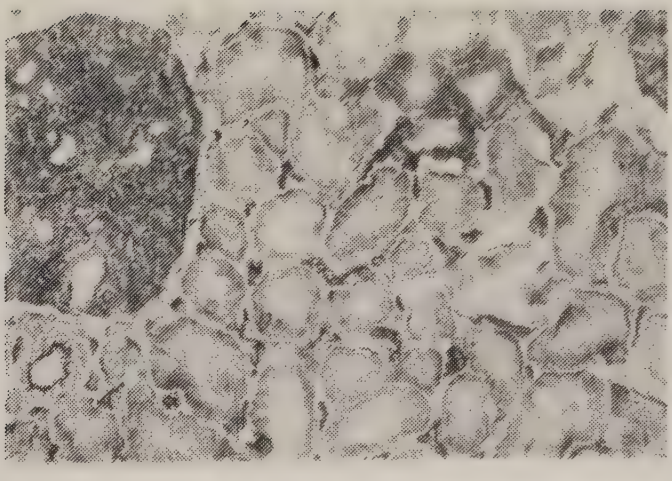

Abbildung 1
Reaktion des monoklonalen Anti-HLA-ABC-Antikörpers W6/32.HL mit normaler Nierenrinde

In Abbildung 1 sind alle Glomerulumzellen, einige Tubulusepithelien, Gefäß- und Kapillarendothelien sowie Rundzellen und fibroblastenähnliche interstitielle Zellen angefärbt.

Photographiert mit: Zeiss Photomikroskop III
Primärvergrößerung 200-fach

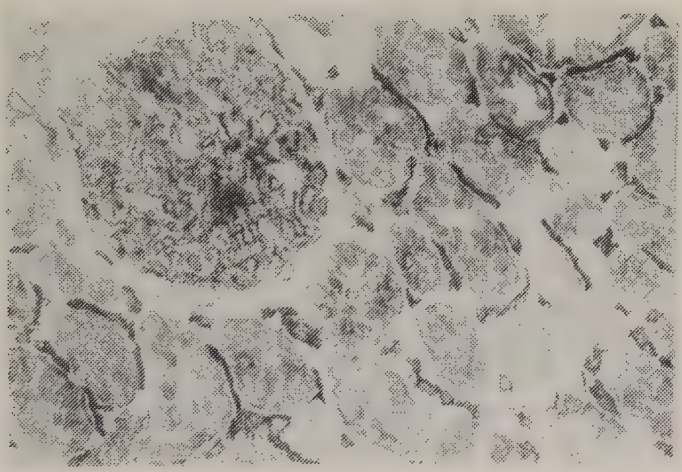

Abbildung 2

Verteilungsmuster der von TÜ 35 erkannten Ia-ähnlichen Antigene auf normaler Nierenrinde

Im abgebildeten Rindenbezirk zeigen glomeruläre Endothel- und Mesangiumzellen, einige proximale Tubulusepithelien und fibroblastenähnliche interstitielle Zellen eine positive Reaktion.

Photographiert mit: Zeiss Photomikroskop III .
Primärvergrößerung 200-fach

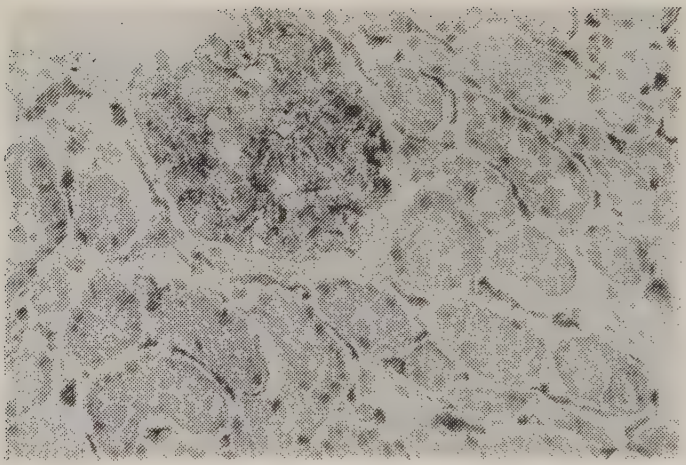

Abbildung 3

Reaktion des monoklonalen Antikörpers TÜ 22, der gegen eine gemeinsame Antigendeterminante aller HLA-MB-Antigene gerichtet ist, mit normaler Nierenrinde

TÜ 22 färbt glomeruläre Kapillarendothelien sowie Rundzellen und fibroblastenähnliche Zellen im Interstitium an.

Photographiert mit: Zeiss Photomikroskop III
Primärvergrößerung 200-fach

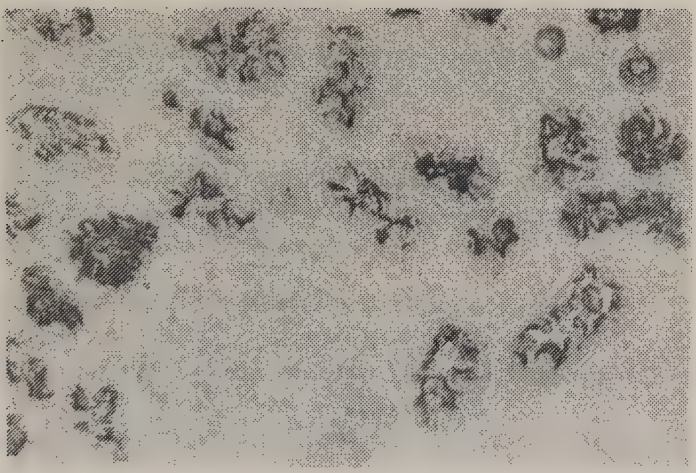

Abbildung 4
TÜ 9 - positive Tubulusepithelien in normaler Nierenrinde

Der monoklonale Antikörper TÜ 9, der eine Antigendeterminante auf myeloischen Vorläuferzellen und bestimmten B- und T-Zellinien erkennt, zeigt in Abbildung 4 mit dem apikalen Teil einiger proximaler Tubulusepithelien eine positive Reaktion.

Photographiert mit: Zeiss Photomikroskop III
Primärvergrößerung 200-fach

LEBENSLAUF

Am 4. Juli 1958 wurde ich, Cornelia Haug, als zweite Tochter der Eheleute Gotthilf und Elfriede Haug, geb. Vollmer, in Reutlingen geboren.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich in Reutlingen die Grundschule und von 1968 bis 1977 das Isolde-Kurz-Gymnasium, an dem ich im Mai 1977 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1977/78 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen. Nach einem Semester Pharmazie-Studium, das meinen Erwartungen nicht entsprach, begann ich im Sommersemester 1978 mit dem Studium der Humanmedizin.
In Tübingen bestand ich im März 1980 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1981 den 1. Teil der Ärztlichen Prüfung und im März 1983 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung.
Im April 1983 wechselte ich zur Universität Freiburg i. Br. und absolvierte von April 1983 bis Februar 1984 das Praktische Jahr in den Krankenanstalten Konstanz.
Am 12. April 1984 bestand ich den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Die Approbation als Ärztin wurde mir am 27. April 1984 erteilt.

Die experimentellen Arbeiten für meine Dissertation mit dem Titel "Nachweis von HLA-Antigenen und HLA-unabhängigen Leukocytenantigenen auf menschlichem Nierengewebe mit Hilfe monoklonaler Antikörper" führte ich von April 1981 bis Januar 1982 in der Abteilung III der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen aus.